

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1951

THESE

N°

910

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Henri SANGOUARD

Né le 6 Février 1925, à Champagne-sur-Seine (Seine-et-Marne)

Présentée et soutenue publiquement le 10 juillet 1951

**ETAT ACTUEL
DU DIAGNOSTIC PRECOCE
DU CANCER UTERIN
PAR LA METHODE DES FROTTIS**

Président : M. FUNCK-BRENTANO, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, RUE DEFARCIEX, 29

1951

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1951

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Henri SANGOUARD

Né le 6 Février 1925, à Champagne-sur-Seine (Seine-et-Marne)

Présentée et soutenue publiquement le 10 juillet 1951

**ETAT ACTUEL
DU DIAGNOSTIC PRECOCE
DU CANCER UTERIN
PAR LA METHODE DES FROTTIS**

Président : M. FUNCK-BRENTANO, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1951

DOYENS HONORAIRES

MM. Balthazard, Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Balthazard, Basset, Baudouin, Brindeau, E. Brumpt, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Guillaïn, Hartmann, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lhermitte, Loeper, Marion, Mathieu, Mulon, Ombrédanne, Rouvière, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon

DOYEN. Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	OLIVIER (E.)
Anatomie pathologique	LEROUX (R.)
Bactériologie	GASTINEL (P.)
Biologie médicale	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN (R.)
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale	POLONOVSKI (M.)
Cliniques chirurgicales	BROCQ (P.)
	CADENAT (F.)
	MONDOR (H.)
	QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de cardiologie	DONZELOT (E.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT (H.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (F.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique gynécologique	MOCQUOT (P.)
Cliniques médicales	BENARD (H.)
	LAROCHE (G.)
	HARVIER (P.)
	LIAN (C.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (I.)
Cliniques obstétricales	LANTUEJOL (P.)
	LEVY-SOLAL (E.)
	PORTES (L.)
Clinique ophtalmologique	VELTER (E.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE (F.)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (<i>chaire à titre personnel</i>)	RICHET (C.)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique rhumatologique	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	CHABROL (E.)
Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BARIIETY (M.)
Histologie	CHAMPY (C.)
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine de Travail	DESOILLE (H.)

Médecine légale
 Parasitologie et histoire naturelle médicale . .
 Pathologie chirurgicale
 Pathologie exotique
 Pathologie expérimentale et comparée
 Pathologie médicale
 Pathologie et thérapeutique générales
 Pharmacologie et matière médicale
 Physiologie
 Physique médicale
 Radiologie médicale
 Technique chirurgicale
 Thérapeutique

MM.
 PIEDELIEVRE (R.)
 GAILLIARD (H.)
 DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
 LAVIER (G.)
 LEMAIRE (A.)
 MOREAU (R.)
 DE GENNES (L.)
 HAZARD (R.)
 BINET (L.)
 STROHL (A.)
 DESGREZ (H.)
 MOULONGUET (P.)
 TURPIN (R.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.
 Anatomie
 Anatomie pathologique
 Bactériologie
 Biologie médicale
 Chimie médicale
 Dermato-syphillographie
 Histologie
 Hydrologie
 Hygiène
 Médecine légale
 Neurochirurgie
 Neurologie
 Obstétrique
 Ophtalmologie
 Oto-rhino-laryngologie
 Parasitologie
 Parasitologie coloniale ff
 Pathologie chirurgicale
 CORDIER (J.-C.)
 Pr. s. ch.
 DEBEYRE (J.)
 DELMAS (A.)
 Mlle GAUTHIER-
 VILLARS (P.)
 Pr. s. ch.
 BUSSE (F.)
 FASQUELLE (R.)
 NEVOT (A.)
 BOURLIERE (F.)
 ETTORI (J.)
 Pr. s. ch.
 JAYLE (M.-F.)
 Pr. s. ch.
 SCHAPIRA (G.)
 DEGOS (R.)
 BULLIARD (H.)
 Pr. s. ch.
 COUJARD (R.)
 DESCLAUX (P.)
 DEBRAY (C.)
 BOYER (J.)
 DEPARIS (M.)
 DEROBERT (L.)
 GAULTIER (J.)
 N...
 SEZE (S. de)
 GRASSET (J.)
 LEPAGE (F.)
 MAYER (M.)
 MERGER (R.)
 RAVINA (J.)
 VARANGOT (J.)
 OFFRET (G.)
 DESVIGNES (P.)
 HALPHEN (E.)
 Pr. s. ch.
 MADURO (R.)
 BRUMPT (L.)
 CHABAUD
 ABOULKER (P.)
 BAUMANN (J.)
 GOSSET (J.)

MM.
 Pathologie chirurgicale
 Pathologie expérimentale
 Pathologie médicale
 Pédiatrie
 Pharmacologie
 Physiologie
 Physique médicale
 Psychiatrie
 Psychiatrie infantile
 Stomatologie
 Thérapeutique
 Urologie
 HUGUIER (J.)
 LAURENCE (G.)
 LEGER (L.)
 OLIVIER (Cl.)
 PADOVANI (P.)
 POILLEUX (M.)
 ROUX (M.)
 RUDLER (J.-C.)
 VERNE (J.-M.)
 MERKLEN (P.)
 BERNARD (J.)
 BOUDIN (G.)
 CASTAIGNE (P.)
 CONTE (M.)
 DECOURT (J.)
 DOMART (A.)
 DREYFUS (Gilbert)
 FAUVERT (R.)
 HAMBURGER (J.)
 KOURILSKY (R.)
 LAMY (M.)
 MAURIC (G.)
 MILLIEZ (P.)
 PERRAULT (M.)
 RAMBERT (P.)
 THIEFFRY (St.)
 TURIAF (J.)
 LAPLANE (R.)
 MARIE (J.)
 LEVY (Mlle J.)
 Pr. s. ch.
 CHEYMOL (J.-H.)
 BARGETON (D.)
 PARROT (J.-L.)
 DOGNON (A.)
 Pr. s. ch.
 DJOURNO (A.)
 GOUGEROT (L.)
 BARUK (H.)
 MICHAUX (L.)
 CHAPUT (Mme A.)
 BROUET (G.)
 Chargé d'enselg
 KUSS (R.)

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (A.) (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (A.) (*Obstétrique*),
GATELLIER (J.) (*Clinique chirurgicale*), LE LORIER (V.) (*Obstétrique*),
VAUDESCAL (R.) (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale . . .	AMELINE (A.)	Clinique médicale . . .	MARCHAL (G.)
	FUNCK-		MOUQUIN (M.)
	BRENTANO (P.)		SOULIE (E.)
	MENEGAUX (G.)	Clinique obstétricale . .	DIGONNET (L.)
	PATEL (J.)		ECALLE (G.)
Clinique médicale . . .	SICARD (A.)		LACOMME (M.)
	BOULIN (R.)		SUREAU (M.)
	BROUET (G.)	Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
	CACHERA (R.)		AUBIN (A.)
	DELARUE (A.)	Clinique O.R.L.	
	GARCIN (J.)	Clinique	
	HAGUENAU (M.)	urologique . . .	COUVELAIRE (R.)
	LENEGRE (J.)		

MM.

Secrétaire de la Faculté MOREL (J.)

Secrétaire-adjoint Mlle CHAINTREUIL (G.)

Bibliothécaire en Chef . Docteur HAHN (A.).

Bibliothécaires Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.),
LAURENT (H.), LE NOIR (G.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

*Je dédie cette Thèse en gage du pieux
et vivant souvenir que je leur garde.*

A MA MERE

*Hommage d'admiration et d'amour
pour la grandeur de son âme et la no-
blesse de son cœur.*

A MON PERE

*Qui a fait de moi ce que je suis.
Humble hommage de ma vénération
et de ma piété filiale.*

A MA FIANCEE

*Avec l'expression de mon affection et
de ma tendresse.*

A MES ONCLES ET A MES TANTES

A MES COUSINS ET A MES COUSINES

A CELLE
QUI NE M'A MENAGE
NI SON AFFECTION, NI SON SOUTIEN, NI SON TRAVAIL

*Toute ma reconnaissance et mon affec-
tion.*

A MES MEILLEURES AMIES

*Mon affection fraternelle pour les
bons et les mauvais moments vécus
ensemble.*

A MES AMIS ET A MES CAMARADES D'ETUDES

Gage de mon profond attachement.

MEIS ET AMICIS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR FUNCK-BRENTANO

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Professeur de Clinique Gynécologique
Membre de l'Académie de Chirurgie
Commandeur de la Légion d'Honneur

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de toute notre reconnaissance pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse, ainsi que pour l'enseignement que nous avons reçu de lui dans son Service.

Modeste témoignage de notre respectueuse admiration et de notre profonde gratitude.

A MON MAITRE
MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN WEILL

Médecin des Hôpitaux de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur

De lui auprès de qui j'ai toujours trouvé le plus généreux accueil et les conseils les plus utiles et qui n'a cessé de me manifester une affection paternelle, je garderai toute ma vie le souvenir de sa bonté, de son indulgence, de la clarté de son esprit et de son affectueuse autorité.

Qu'il trouve ici toute ma reconnaissance, mes remerciements émus et mon attachement indéfectible.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DALSACE

Chef de Consultation de Stérilité à l'Hôpital Broca
Ex-Chef de Laboratoire des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse
et m'a aidé de ses précieux conseils au
cours de son élaboration.*

*Qu'il trouve ici l'expression de ma
gratitude pour la bienveillance qu'il m'a
toujours témoignée.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR DE BRUX

Chef de Laboratoires des Hôpitaux

*Dont l'aide nous fut précieuse et qui
a facilité notre travail en effectuant la
lecture de toutes nos lames et en nous
fournissant tous les renseignements né-
cessaires à l'élaboration de la partie tech-
nique concernant la morphologie cellu-
laire néoplasique.*

Avec notre profonde gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PETIT-DUTAILLIS

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Professeur de Clinique de Neuro-Chirurgie

Membre de l'Académie de Chirurgie

Officier de la Légion d'Honneur

*Qui, après nous avoir accueilli dans
son Service nous a permis d'y travailler
et de profiter de son enseignement.*

En témoignage de notre reconnaissance

À MONSIEUR LE DOCTEUR SUZOR

Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur

Avec notre profonde gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GUENIN

Chirurgien des Hôpitaux de Paris

Qui a guidé nos premiers pas.

*Qu'il trouve ici l'expression de notre
gratitude pour la bienveillance qu'il nous
a toujours témoignée.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR MALLAH

Assistant d'Urologie de l'Hôpital Lariboisière

*Qui m'a fait bénéficier des ressources
de sa grande expérience et de son aimable
accueil.*

*En témoignage de ma respectueuse gra-
titude.*

A MADemoiselle LE DOCTEUR PAQUET

Assistante d'Ophtalmologie de l'Hôpital Rothschild

*Qui fut pour moi une Amie et une
Sœur dévouée.*

*En témoignage de mon affection sin-
cère, profonde et respectueuse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR GUEBEL

Ex-Externe des Hôpitaux

Avec toute mon affection.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN CAHN
Chef de Laboratoire

*En souvenir de notre jeunesse et de
nos études, toute mon amitié.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR CADENAT.

MONSIEUR LE PROFESSEUR PASTEUR-VALLERY-RADOT.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMAITRE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR ALAJOUANINE.

MONSIEUR LE DOCTEUR MICHON.

MONSIEUR LE DOCTEUR LEIBOVICI.

MONSIEUR LE DOCTEUR PALMER.

A MES MAITRES
DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

INTRODUCTION — HISTORIQUE

C'est vers 1860 que BEALE trouva des cellules cancéreuses dans l'expectoration d'un cas de cancer du pharynx ouvrant ainsi l'ère du diagnostic cytologique du cancer.

Puis les auteurs explorèrent tour à tour les liquides péritonéaux, pleuraux et les sécrétions bronchiques.

HANSEMANN, en 1893, fut le premier à suggérer une relation entre la morphologie de la cellule cancéreuse et son potentiel prolifératif.

Enfin, en 1928, PAPANICOLAOU et, à la même époque BABES à Bucarest, mettent en évidence des cellules cancéreuses dans les sécrétions vaginales des malades atteintes de cancers génitaux. Toutefois, cette découverte passa presque inaperçue à cette époque. Pendant de longues années, seule la Biopsie et par suite l'examen histologique restent le seul moyen d'affirmer la présence d'un cancer utérin et, le plus souvent, trop tardivement pour une thérapeutique efficace.

Ce n'est que treize ans plus tard, en 1941, que G.-N. PAPANICOLAOU et H.-F. TRAUT mettent en pratique cette découverte. Ils publient en 1942 et 1943 une étude détaillée de la cytologie normale et pathologique, ainsi que leur technique de coloration.

Depuis : MEIGS, AYRE, JONES, NEUSTAEDTER ont pratiqué en série des examens cytologiques des sécrétions cervicales et ont porté ainsi le diagnostic du cancer du corps utérin.

DÉFINITION ET BASE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Le diagnostic cytologique du cancer génital de la femme consiste dans la recherche de cellules cancéreuses dans la sécrétion vaginale examinée par la technique des frottis vaginaux, cervicaux et endo-utérins.

Le principe qui sert de base à cette technique est le fait que l'épithélium du tractus génital féminin, comme d'ailleurs tous les autres épithéliums, ont pour propriété de desquamer et que les cellules sont ainsi entraînées à travers le col et tombent dans le vagin.

Il en est de même si apparaissent des néo-formations malignes et cela d'autant plus que les cellules cancéreuses desquament cinq fois plus facilement que les cellules normales. Ainsi s'explique la présence dans les sécrétions et le sang provenant de la surface friable de la région cancéreuse, de cellules dont la morphologie révèle la malignité.

D'ailleurs, la desquamation, fréquente sous forme de petits placards, facilite grandement le diagnostic.

Il est bien évident qu'il faut que les cellules aient la possibilité d'arriver jusque dans le vagin, c'est-à-dire qu'il s'agisse d'un cancer atteignant la surface de la muqueuse, accompagné d'une bonne perméabilité cervicale, ce qui est de beaucoup le cas le plus fréquent.

AYRE, BAULDE et KEARNES ont montré la valeur que prend devant le plus minime symptôme anormal ou même sans signes cliniques apparents, l'étalement cellulaire découvrant la présence de cellules malignes.

Il est vrai que le diagnostic cellulaire a moins de valeur que le diagnostic tissulaire de la biopsie. Mais le diagnostic

cytologique est d'autant plus important que les statistiques montrent qu'une période souvent considérable est perdue entre l'apparition du symptôme majeur de malignité : les métrorragies et la confirmation du diagnostic de malignité par la biopsie chirurgicale. Cette phase d'attente grèverait le pronostic de 30 %.

Il est donc entendu que les cellules cancéreuses dans le frottis indiquent un cancer du tractus génital, péritonéal, tubaire, utérin, cervical. Mais, ce n'est que l'examen approfondi de la morphologie de ces cellules qui pourra, dans certains cas, donner des précisions de localisation. Des cellules épithéliomateuses seront en faveur du col et du vagin, des cellules adénocarcinomateuses en faveur de l'endomètre corporel.

Il est en outre évident que le degré et le nombre des cellules cancéreuses observées n'est pas en rapport avec l'étendue du cancer, mais avec ses facultés desquamatives.

Cette méthode qui ne présente aucun intérêt dans les cas avancés, est au contraire d'un intérêt considérable dans les cas douteux pour trancher entre une métrorragie suspecte et l'écoulement sanguin d'une lésion maligne.

Elle a, d'autre part, l'immense avantage :

1° — De ne présenter aucun risque d'hémorragie ni d'extension lymphatique.

2° — De pouvoir être pratiquée en présence d'une infection utérine.

3° — D'être très facilement acceptée par la malade, car elle n'est pas traumatisante.

TECHNIQUE

Au fur et à mesure des années et de la répétition des examens, la technique a subi de nombreuses modifications depuis la technique originale de PAPANICOLAOU et TRAUT.

Celle-ci consistait à effectuer un prélèvement dans le cul-de-sac postérieur du vagin et à étaler la sérosité ainsi prélevée sur une lame que l'on fixait immédiatement dans un mélange alcool-éther, puis que l'on colorait. Mais, vu l'abondance des sécrétions, la dilution cellulaire était beaucoup trop grande, surtout quand il s'agissait d'une tumeur peu desquamante.

Des améliorations furent proposées en 1943, par PAPANICOLAOU et MARCHETTI et par la suite par AYRE, MEIGS, OXBORN et SKAAPIER. Elles consistent à aspirer à la pipette la sécrétion cervicale directement au niveau du col de l'utérus à l'orifice externe du museau de tanche; là où elle présente la plus forte concentration en cellule cancéreuse.

Ceci semble logique puisque dans la plus grande majorité des cas il s'agit d'un cancer cervical ou supra-cervical.

AYRE, en 1944 et 1947, au *Royal Victoria Hospital* de Montréal, a mis au point une technique permettant de recueillir le plus grand nombre de cellules cancéreuses. Il réalise cela par grattage du col, au moyen d'une spatule spéciale en bois s'adaptant exactement au col et permettant de prélever la jonction pavimento-glandulaire sur toute sa circonférence. C'est, comme il l'écrit, « une véritable biopsie de surface ». Ce prélèvement cytologique par grattage permet de retrouver facilement les cellules cancéreuses endométriales exfoliées dans le mucus ou le sang prélevé à la spatule. L'étalement sur lame est fixé immédiatement dans l'alcool-éther et coloré.

C'est cette technique qui a été utilisée à la clinique gynécologique de l'hôpital Broca pour l'examen cytologique des frottis vaginaux des malades qui seront étudiés dans ce travail.

Une variante intéressante mise au point par AYRE et DAQUIN en 1945, consiste à centrifuger plusieurs prélèvements afin d'obtenir une concentration plus élevée encore en cellules. C'est le « centrifuge-test ».

Enfin, pour les cancers de l'endomètre, une méthode précieuse consiste à utiliser le prélèvement endo-utérin. Il se réalise par aspiration des sécrétions fundiques par une canule de Cary (1943) ou une canule à prélèvements fundiques de Palmer. On peut y associer un lavage léger avec 3 cc. de sérum physiologique si les sécrétions fundiques sont particulièrement pauvres puis centrifuger, fixer et colorer.

COLORATION

La coloration nécessite, pour le diagnostic cytologique du cancer génital une technique, et une réalisation particulièrement soignées si l'on veut obtenir un résultat convenable.

A. — LA COLORATION CLASSIQUE reste le trichrome de PAPANICOLAOU à base d'hématoxyline de Harris comme colorant nucléaire mélangé à de l'orange G6, colorant acidophile et comme colorant basophile EA 31 (EA 25 - EA 36). La difficulté considérable d'obtention des colorants d'origine a fait naître des variantes :

1° Technique de H. CONZE.

2° Colorant CIBA.

3° Technique de ISAAC et WURCH (Strasbourg, 1951), coloration triphasique s'appliquant aux frottis séchés à l'air.

B. — LES COLORATIONS BIPHASIQUES moins complexes mais toujours longues permettent : la coloration directe des frottis secs et semblent être actuellement les méthodes les plus utilisées en France. Ce sont :

1° Hématoxyline Eosine (PAPANICOLAOU et SHORR).

2° Hématéine - éosine bleue à l'eau (PAPANICOLAOU).

3° LICHTWITZ et THIERY (1949) ayant constaté qu'une mauvaise fixation rend illisible le frottis coloré par la méthode de PAPANICOLAOU proposent une coloration évitant la fixation immédiate dans l'alcool-éther.

a) Glychémalun stabilisé de CARAZZI pour les noyaux donnant une teinte bleue.

b) Rouge orangé F.M. dérivé de la rubine S pour le cytoplasme acidophile donnant une coloration rouge.

c) Vert azur IV pour le cytoplasme basophile donnant une coloration bleue.

C. — ENFIN LES COLORATIONS MONOPHASIQUES ont le grand avantage d'allier à la rapidité d'exécution (3 minutes) un résultat suffisant dans la pratique courante. La coloration se fait en un temps.

1° En 1948, FERNANDEZ et TEARE ont proposé le bleu de tripan à 1 %.

2° PAPANICOLAOU préconise l'emploi exclusif de l'EA 31 comme coloration ultra-rapide.

Le Giemsa et le Shorr privés d'hématoxyline ne permettent pas un examen parfait de la structure cellulaire. Toutefois, NETTER et PUNDEL utilisent la coloration de Shorr associée à l'hématoxyline de Harris et obtiennent d'excellents résultats. Actuellement, NETTER préfère le May-Grünwald-Giemsa, moins coûteuse et moins longue.

En 1949, également, l'Ecole de Bordeaux, J. MAGENDIE, R. ROZOL et PAUTRIZEL proposent une coloration simplifiée monophasique par un colorant unique modification du SII de Shorr.

ALBEAUX-FERNET, RIVOIRE, BELLOT et ZERAH, présentent un colorant dont les caractéristiques principales sont celles du Shorr modifiées par l'adjonction d'hématéine (colorant nucléaire) et de bleu d'aniline (renforçant la coloration basophile bleue).

Certains auteurs se sont attachés à mettre au point des colorations permettant une étude plus approfondie de la structure nucléaire. YUE, RILEY, MILLER en Amérique (1948) et LLUSIA, RUIZ (Espagne, 1949) préconisent le carbonate d'argent.

CUSMANO (Italie, 1947) met en évidence, grâce à sa méthode l'acide thymo-nucléique.

Enfin ODELL (L.-D.) et BURTH (J.-C.), dans un article du 28 janvier 1950 du *J. A. M. A.*, rapportent les résultats du diagnostic du cancer utérin par une méthode qu'ils ont mise au point : l'évaluation de l'activité de la bêta-glycuronidase.

se basant sur les travaux de MARRIAN (1937), de FISHMANN et ANYLAN, ces auteurs ont montré que les tissus cancéreux peuvent présenter des différences quantitatives dans les activités enzymatiques et tout particulièrement une hyperactivité de la bêta-glycuronidase. Cette réaction de caractérisation actuellement colorimétrique doit être réalisable sur la lame sous le microscope.

Nous n'avons personnellement aucune expérience de ces méthodes nouvelles et nous ne les citons qu'à titre documentaire; la coloration habituellement utilisée à la Clinique Gynécologique de l'hôpital Broca et particulièrement dans les observations de ce travail, est la classique trichrome de PAPANICOLAOU.

INTERPRÉTATION

C'est le temps le plus difficile et le plus discuté de la méthode des frottis vaginaux. C'est en effet sur la réponse du cytologiste que repose toute l'orientation de la thérapeutique.

Si le diagnostic histologique du cancer repose essentiellement sur la prolifération anarchique des cellules et l'invasion des tissus voisins, les noyaux pathologiques et les mitoses anormales n'étant que des facteurs secondaires renforçant la certitude, le diagnostic cytologique au contraire est basé uniquement sur la morphologie individuelle de la cellule.

Or, il est admis actuellement par tous les auteurs qu'il n'existe aucun critère de certitude de malignité cellulaire. Il a donc fallu rechercher quels étaient les critères de présomption valables dans la grande majorité des cas. On se rend compte de la multiplicité des interprétations selon les atypies cellulaires et les cytologistes différents. Toutefois, les magnifiques travaux de PAPANICOLAOU, TRAUT, MARCHETTI, MEIGS, AYRE, ont non seulement élagué et clarifié considérablement le problème, mais encore fait nettement le point de nos connaissances actuelles sur la cytologie cancéreuse.

Nous pensons qu'il est impossible dans ce travail de vouloir décrire tous les aspects que peuvent revêtir les cellules cancéreuses dans un frottis. Il suffit pour s'en rendre compte d'étudier les planches de l'atlas de PAPANICOLAOU et TRAUT de 1943 et de celui de GATES et WARREN de 1948. Leur diversité est infinie et seul parfois un détail minime distingue la cellule maligne de la cellule normale.

Il est toutefois des caractéristiques essentielles qui doivent être particulièrement notées, caractères que nous avons d'ail-

leurs retrouvées à la clinique gynécologique de l'hôpital Broca dans nos frottis vaginaux.

La cellule cancéreuse des cancers génitaux présente dans la plus grande majorité des cas des anomalies morphologiques dont les principales consistent dans des structures anormales du noyau et plus accessoirement dans des modifications du cytoplasme.

LES MODIFICATIONS NUCLEAIRES

1) BASOPHILIE.

Le noyau cancéreux se distingue du noyau normal par son affinité accrue pour les colorants nucléaires. Cet hyperchromatisme est à tendance nettement basophile et donne un aspect très caractéristique. Le plus souvent, il s'agit de noyaux franchement bleus, presque noirs, superposés, tranchant nettement sur le fond pâle du frottis. Mais, cette caractéristique importante due à l'hyperchromatisme se retrouve également dans les cellules vaginales, basales et endocervicales pathologiques de type infectieux et il devient alors difficile de trancher entre les deux; la modification tinctoriale n'étant pas en elle-même un critère propre de malignité. C'est alors qu'il faut étudier la morphologie nucléaire et particulièrement l'anisocytose et la multiplication nucléaire.

2) ANISONUCLÉOSE.

De nombreux auteurs se sont attachés à cette notion d'anisonucléose. PAPANICOLAOU et TRAUT en 1943 ont écrit : « L'anisonucléose et l'irrégularité des contours sont avec l'anisocytose les éléments essentiels sur lesquels est basé le diagnostic cytologique du cancer ».

L'élément essentiel qui entre en considération est l'examen du rapport nucléo-plasmatique des cellules desquamées. Le rapport diamètre nucléaire/diamètre cellulaire de la cellule utérine normale desquamée est d'environ 1/3 avec un noyau à contours réguliers de type grossièrement ovalaire.

A partir de la cellule normale dite cellule basale, deux déviations sont possibles :

— l'une vers la kératinisation se traduisant par un accroissement cellulaire sans modification des dimensions nucléaires de telle sorte que le rapport nucléo-plasmatique s'abaisse à $1/6^e$ ou $1/7^e$.

— l'autre vers la cancérisation dont le premier acte paraît être la croissance nucléaire; le noyau double ou même triple sans modification cellulaire faisant passer le rapport nucléo-plasmatique à $1/2$ et même $1/1,5$. Puis, le deuxième acte se caractérise par des irrégularités de contours nucléaires avec soufflures, hyperchromatophilie sans modification appréciable du rapport nucléo-plasmatique qui reste aux environs de $1/2$.

Les actes suivants jusqu'au degré le plus avancé ne modifient pas non plus le rapport et se marquent essentiellement par des altérations internes du noyau, de son contour et du cytoplasme cellulaire que nous envisagerons d'autre part.

3) MULTINUCLÉATION.

Parallèlement à cette étude nucléocytoplasmique, il faut rechercher la présence dans les cellules, de plusieurs noyaux. C'est en général le propre des épithéliomas très différenciés et nous n'en avons pratiquement jamais trouvé dans les cancers du corps que nous avons eus à étudier.

Il en est d'ailleurs de même des mitoses que PAPANICOLAOU, GATES et WARREN, et PUNDEL n'ont rencontré que très rarement (trois cas) dans les adénocarcinomes du corps.

4) CHROMATINE ET NUCLÉOLES.

Beaucoup plus importante est l'étude de la disposition chromatique et des nucléoles. Le microscope permet au fort grossissement, dans ce noyau bizarre aux contours très irréguliers défiant parfois toute description et fortement hyperchromatique, de constater une disposition anarchique de la chromatine. Celle-ci a perdu son aspect réticulé et finement granuleux pour se rassembler en granulations parfois même en amas. Ces grains chromatinien se rassemblent soit à la partie centrale du noyau

l'occupant toute entière, donnant un aspect massif et homogène, soit formant un liseré périphérique doublant ou épaississant la membrane nucléaire, qui apparaît souvent irrégulière et élargie.

C'est peut-être un des plus précieux indices de la malignité de la cellule, quoique un des plus difficiles à apprécier, que ces agrégats chromatinien irréguliers du noyau. Cette constatation prend une valeur singulière si l'on a par surcroît la possibilité de découvrir un ou plusieurs gros nucléoles saillants et volumineux voisinant avec quelques vacuoles intranucléaires.

EN CONCLUSION.

A la clinique gynécologique de l'hôpital Broca en ce qui concerne l'étude nucléaire de nos frottis vaginaux, c'est sur la constatation simultanée de ces quatre grands groupes de malformations que nous posons nos diagnostics de malignité et le Docteur DE BRUX, chef de laboratoire, pense que la recherche des glycuronidases sur le frottis permettrait d'améliorer sensiblement les résultats. Des études sont actuellement en cours sur ce sujet.

5) ANISOCYTOSE.

Si l'étude nucléaire est le temps principal de l'exploration d'un frottis, on ne doit cependant pas négliger les éléments protoplasmiques anormaux associés et en premier lieu l'anisocytose. Tous les auteurs qui ont étudié les frottis vaginaux ont été frappés par l'absence d'uniformité cellulaire et l'extrême diversité des formes cytoplasmiques. Le cytoplasme, souvent bourré d'inclusions très chromophiles, revêt les aspects les plus variés dont certains ont été particulièrement bien étudiés (cellules en têtard « tadpole cell »; cellules fusiformes; cellules géantes; cellules polylobées).

Il faut signaler aussi l'affinité tinctoriale cytoplasmique à prédominance basophile, nette dans les frottis cancéreux.

Rappelons cependant que les cellules vaginales normales présentent des variations de tailles et de formes parfois importantes et que l'anisocytose ne prend de valeur que si elle est

complémentaire des modifications nucléaires précédemment décrites.

6) ASPECT DU FROTTIS.

Enfin, nous avons fréquemment remarqué que l'allure générale du frottis avait un aspect particulier en cas de néoplasme et que certains éléments par eux-mêmes non spécifiques pour le cancer, apportaient, par leur seule présence, une sorte de confirmation indirecte.

LES MODIFICATIONS CELLULAIRES

1) GLOBULES ROUGES.

Ils sont rarement défaut et nous ne saurions trop les associer aux grandes possibilités hémorragiques des tumeurs malignes. PAPANICOLAOU et TRAUT le signalent déjà en 1943.

2) GLOBULES BLANCS.

Ils sont assez communs dans les frottis cancéreux. Ce sont des polynucléaires soit isolés, soit en placards assez abondants. Nous n'avons jamais constaté de modifications ni d'altérations particulières. PAPANICOLAOU attache surtout, à la constatation de placards de cellules endométriales infiltrés de polynucléaires, un intérêt diagnostique de malignité.

3) CELLULES VAGINALES.

Elles ne sont en rien modifiées ni en abondance ni en structure. Seule peut être digne d'intérêt une lyse cellulaire plus marquée que sur un frottis normal. AYRE cependant pense que la présence de cellules vaginales à gros noyaux multinucléés, serait en faveur d'une possibilité d'état pré-cancéreux.

4) HISTIOCYTES.

Enfin, les histiocytes manquent rarement. Ce sont les éléments les plus délicats et nous verrons plus loin les problèmes

difficiles qu'ils posent tant par leur variation considérable de taille et de forme que par leur groupement en amas plus ou moins denses, leurs vacuoles et leurs inclusions cytoplasmiques de débris cellulaires.

De toute cette analyse des caractères anormaux des cellules cancéreuses, nous voyons que si le diagnostic est délicat et demande une connaissance profonde de la cytologie vaginale, la découverte de placards cellulaires avec anomalies nucléaires et cytoplasmiques, présence d'histiocytes, de globules rouges et de globules blancs, ne peut permettre beaucoup d'hésitation.

Si un seul de ces signes isolé a peu de valeur, si la découverte d'une seule cellule anormale isolée au milieu d'un frottis régulier a peu de valeur (PAPANICOLAOU l'a déjà écrit en 1943), il n'en est pas de même d'une concordance entre l'aspect du noyau, du cytoplasme et du frottis.

Il est intéressant à ce propos de signaler une communication importante de M. le Professeur MOCQUOT rapportant les travaux de H.-K. ZINSEN, d'Iéna, sur l'étude cytologique des cellules vivantes effectuée avec le microscope à contraste de phase. Les images obtenues par ce procédé permettent d'apprécier les différentes structures qui échappent aux procédés de coloration : noyaux dédoublés, gros nucléoles très sombres, apparences de destruction du cytoplasme, disparition de la membrane cellulaire, dispersion du cytoplasme et de la chromatine.

ZINSEN signale, en terminant, que l'exploration avec le microscope électronique ouvre une voie nouvelle et constructive en permettant l'étude de malformations cellulaires et nucléaires non perceptibles avec nos moyens ordinaires actuels.

LA CYTOLOGIE DES DIFFERENTS TYPES DE CANCERS GENITAUX

A la lumière de l'étude précédente sur la morphologie de la cellule cancéreuse en elle-même, il est intéressant de rechercher si un examen plus approfondi permettrait de localiser la lésion maligne dans le tractus génital. Certes, les cancers génitaux

qui desquament dans le contenu vaginal sont des cancers d'origine : vaginale, utérine, exceptionnellement tubaire et ovarienne.

Les plus fréquents et les plus aisément reconnaissables sont les épithéliomas différenciés ou indifférenciés du col; beaucoup plus difficiles sont les cancers de l'endomètre qui nous intéressent plus particulièrement dans cette étude.

1) LES ADÉNOCARCINOMES.

Ce sont les principaux et les plus fréquents. Les cellules desquamées sont des cellules glandulaires isolées ou en amas; cellules pouvant d'ailleurs aussi revêtir l'aspect glanduliforme. Elles peuvent être arrondies, ovalaires ou cylindriques. Le noyau est en général gros, irrégulier ou excentrique.

Certaines cellules ont un cytoplasme qui renferme de grandes vacuoles de mucus avec parfois inclusion de leucocytes et d'histiocytes.

Les noyaux isolés et anormaux sont assez fréquents.

Parmi les adénocarcinomes, nous avons rencontré beaucoup plus fréquemment l'adénocarcinome papillaire ou glandulaire simple que l'adénocarcinome glandulaire mucoïde, rare.

2) L'ADÉNO-ACANTHOME.

C'est un cancer mixte du corps utérin qui n'est autre qu'un adénocarcinome dans lequel on trouve par métaplasie des zones d'épithélioma malpighien avec globes cornés.

La desquamation, particulièrement abondante, est mixte (cellules glandulaires et cellules type épithélioma avec prédominance de cellules monstreuses isolées ou en placards).

3) LE SARCOME UTÉRIN.

Pour ce qui est du sarcome utérin, c'est une éventualité extrêmement rare et nous n'avons jamais eu l'occasion d'en observer. Seuls NEUSTAEDER et MACKENSIE ont pu en observer un cas et le décrire (cellules fusiformes en amas).

LES CAUSES D'ERREURS

L'ensemble de l'exposé précédent montre assez combien est difficile de diagnostic cytologique du cancer et la difficulté réside surtout dans la facilité des erreurs dans l'évaluation de la malignité, facilité due en grande partie à l'absence de critères spécifiques de la cellule cancéreuse et, d'autre part, à la grande variabilité d'aspect des cellules normales donnant une image pseudo-cancéreuse.

Il existe toutefois des modifications cellulaires bénignes fréquentes qui posent des problèmes compliqués et qui doivent être connus des cytologistes.

1) L'INFECTION.

Qu'elle soit endogène ou entretenue par pessaire, l'infection, une des principales causes d'erreurs, donne naissance à des cellules basales souvent en placards, très irrégulières de forme avec un noyau hyperchromatique et parfois légèrement irrégulier. Mais surtout le frottis contient en abondance des histiocytes et nous connaissons leur intérêt pour le diagnostic des cancers.

Il faut donc surtout s'attacher à l'étude du rapport nucléoplasmatique et à la recherche de cellules typiquement cancéreuses au point de vue chromatine et noyau.

Cela nécessite évidemment une profonde connaissance de la cytologie vaginale et une grande expérience des frottis.

2) MÉNOPAUSE ATROPHIQUE.

C'est le deuxième problème difficile qui se pose et nous avons été plusieurs fois égarés par leur aspect pseudo-cancéreux.

Le frottis présente des cellules polygonales glandulaires avec de gros noyaux polylobés irréguliers, hyperchromes, souvent mitotiques. Toutefois, le cytoplasme est moins basophile que dans le cas de cellules cancéreuses vraies (cf. notre obs.

n° IV). D'autre part, on note souvent une charge en éleïdine des cellules basales qui en imposent alors pour des cellules d'épithélioma spino-cellulaire.

PAPANICOLAOU, TRAUT, MEIGS, DAVIDSON et d'autres auteurs ont étudié ce problème avec une grande attention et relèvent de nombreux cas où le diagnostic était impossible à trancher.

La méthode la plus sûre consiste à classer les frottis dans la catégorie suspecte (classe III) et à procéder à une épreuve des œstrogènes : par exemple, un milligramme de stilbœstrol pendant dix jours (PAPANICOLAOU, TRAUT, MEIGS). Les cellules atrophiques doivent disparaître et être remplacées par des cellules superficielles. La persistance de cellules atypiques plaide fortement en faveur de la malignité.

3) LES CELLULES ANORMALES D'ORIGINE ENDOMÉTRIALES ET ENDOCERVICALES.

En ce qui concerne le cancer du corps, il est nécessaire de leur faire une place spéciale. Elles sont, à notre avis, éminemment trompeuses et grèvent largement nos diagnostics par leurs fausses images.

Certaines cellules endocervicales présentent de gros noyaux irréguliers hyperchromatiques, basophiles en placards mais sans modification du rapport nucléoplasmatique.

De même, des cellules endométriales à gros noyaux irréguliers, réunis en placards avec flou à la limite cytoplasmique et hyperchromatisme, posent des discriminations parfois subtiles entre hyperplasie glandulo-kystique, polype du corps et adénocarcinome. Seule l'étude approfondie montrant des cellules plus petites à noyaux moins nettement irréguliers que les cellules cancéreuses et surtout noyaux à chromatine normale sans vacuole ni nucléole, permet parfois de trancher en faveur de la bénignité.

Mais il faudra toujours confirmer par biopsie la valeur du diagnostic.

De toute façon, dans la période post-ménopausique, on doit considérer comme cancéreuses, jusqu'à preuve du contraire,

toutes cellules suspectes, groupées en placards, surtout si le frottis vaginal ne montre pas d'hyperfolliculinie.

4) LES POLYPES UTÉRINS.

Le cas des polypes utérins pouvant donner des cellules très larges à limites floues à noyaux hyperchromatiques, sans anisocytose, ni anisonucléose nette, groupées en placards, s'identifient par leurs images le plus souvent avec les hyperplasies de l'endomètre. Ils sont cependant à la source de nombreuses erreurs de diagnostic dans le sens positif (PARRETT, WINN, 1948).

Le problème est d'ailleurs délicat et très controversé : certains auteurs (MENGE, KELLER, BURGER) considèrent ces néoformations comme bénignes, d'autres (AIMES, BULLIARD, BONNET, VAUX, BOURG) les considèrent comme susceptibles de dégénérer secondairement.

5) LES RÉACTIONS D'IRRADIATION.

L'affirmation de la guérison d'un cancer du corps à la suite d'un traitement d'irradiation par les rayons X ou le radium, est extrêmement délicate.

Les cellules carcinomateuses, même une fois tuées, peuvent persister longtemps dans les frottis avec gigantisme et multinucléation. C'est la pycnose du noyau qui va marquer, dans ce cas, l'absence de malignité. GRAHAM (1947) conseille de ne considérer comme cancéreuses que des cellules nettement et classiquement atypiques ayant le type vivant des cellules malignes.

6) LES TROPHOBLASTES.

Dans certains cas, des éléments cellulaires anormaux peuvent donner bien des difficultés de diagnostic : tels les rétentions placentaires *post-partum* et surtout *post-abortionum*, dans lesquelles l'hémorragie, parfois minime, s'accompagne dans le frottis de placards cellulaires trophoblastiques avec contours irréguliers et noyaux altérés. BOURGEOIS en 1942 et FLETCHER en 1940, PAPANICOLAOU et TRAUT en 1943, ont fait une étude

détaillée des formes trophoblastiques. Mais, malgré cela, ce problème extrêmement complexe ne peut être le plus souvent orienté que par le contexte histologique dont les caractéristiques principales sont :

— présence de cellules basales régulières gonflées de glycogènes et que l'on colore facilement;

— et surtout l'aspect éosinophile net et suggestif du frot-tis avec disparition presque complète de la basophilie dont nous avons signalé plus haut l'importance dans le diagnostic de probabilité du cancer.

7) LES HISTIOCYTES.

C'est peut-être le problème le plus difficile (MEIGS, 1945; GATES et WARREN, 1948).

La difficulté de diagnostic résulte du fait que les histiocytes présentent des variations de taille et de forme considérables : ovalaires, ronds, fusiformes ou étirés; mais leur noyau est en général régulier et la chromatine présente un aspect tout à fait normal.

D'autre part, certains signes permettent leurs différenciations : limites cellulaires nettes; cytoplasme mousseux renfermant des particules phagocytées, noyaux pâles parfois de forme variable, mais présentant un réseau chromatinien normal.

La forme classique petite, ovulaire, à noyau réniforme, avec éléments phagocytés, ne présente pas de difficulté diagnostique, mais trois formes spéciales sont beaucoup plus trompeuses (PUNDEL, 1950) :

a) *La forme géante avec noyaux multiples sans phagocytose*

Seul, un cytoplasme plus abondant et surtout l'isonucléose peut éveiller l'attention.

b) *La forme petite à noyaux arrondis.*

Ces cellules sont en général en placards avec un noyau doué d'une certaine activité proliférative, noyaux sombres avec parfois une chromatine en grains plus dense et irrégulière.

Seules, la microcytose et l'isonucléose relative peuvent permettre de les distinguer des cellules adénocarcinomateuses.

c) *La forme en mitose.*

Dans les histiocytes, les mitoses sont fréquentes et toujours d'aspect normal. Dans les cellules cancéreuses, elles sont atypiques, rares et non pathognomoniques.

TECHNIQUE DU DIAGNOSTIC

La rapide étude que nous venons de faire ci-dessus montre assez combien sont minimales les différences entre l'aspect des cellules normales atypiques et celui des cellules cancéreuses. Il est bien évident que leurs évaluations nécessitent une technique de préparation impeccable aussi bien dans la fixation et la coloration que dans l'examen au microscope et la lecture de la lame.

FIXATION ET COLORATION

La fixation et la coloration sont intimement liées. La coloration de PAPANICOLAOU nécessite une fixation *immédiate* du frottis mouillé dans alcool-éther. La coloration sur frottis sec, non fixé, peut donner des résultats considérablement faussés, excepté si l'on a eu soin de plonger ce frottis une demi-heure dans l'eau afin de le réhydrater après l'avoir soigneusement fixé et séché, s'il ne l'avait pas déjà été convenablement au préalable.

Les colorations nouvelles tendent, comme nous l'avons vu plus haut, à éviter le temps de fixation souvent omis ou mal effectué.

EXAMEN AU MICROSCOPE

L'examen au microscope et la lecture de la lame sont eux aussi des facteurs d'erreurs de première importance. Nous avons vu que la complexité du problème demande au cytologiste, qui porte seul la responsabilité du diagnostic, une con-

naissance complète de la cytologie normale, pathologique et endocrinologique du tractus génital de la femme.

Tous les auteurs, en outre, sont d'accord pour utiliser le microscope binoculaire pour l'étude cytologique en vue du diagnostic du cancer et ceci pour deux raisons :

1° diminution de la fatigue des yeux pour l'examineur qui doit passer de longues heures à l'étude microscopique;

2° étude fine et précise des caractéristiques cancéreuses nécessitant un appareillage de première qualité.

Il faut au grossissement faible parcourir la lame pour étudier l'aspect général du frottis. On recherche les globules blancs, les globules rouges, les leucocytes, les histiocytes qui éveillent la suspicion. Si cela est, on reprend le frottis ligne par ligne jusqu'à obtention d'une image anormale que l'on reprend au fort grossissement afin de la préciser. *Il est nécessaire de parcourir toute la lame.*

On se rend compte que cet examen est assez long et nous verrons par la suite que c'est un des reproches principaux qu'on lui adresse lorsqu'on envisage son utilisation systématique.

L'examen total de la lame étant terminé, le cytologiste range le frottis étudié, selon les résultats, dans un groupe d'images classées, afin de donner sa réponse au clinicien. La classification utilisée à la clinique gynécologique de l'hôpital Broca est la classification de PAPANICOLAOU et TRAUT, 1941.

CLASSE I OU TYPE I :

Absence de cellules anormales ou atypiques.

CLASSE II OU TYPE II :

Présence de cellules atypiques sans anomalies structurales.

CLASSE III OU TYPE III :

Présence de cellules anormales suspectes, mais non suffisamment pathognomoniques.

CLASSE IV OU TYPE IV :

Cellules cancéreuses en nombre réduit.

CLASSE V OU TYPE V :

Nombreuses cellules nettement cancéreuses.

Pour les types I et II, les frottis ne renferment pas de cellules cancéreuses, mais on ne peut pas affirmer l'absence de cancer. Certaines néoformations ne desquament que très tardivement.

Le type III demande une surveillance suivie de la malade et la répétition des frottis.

Il est le plus souvent très difficile de poser le diagnostic de localisation même pour la classe V.

J.-F. AYRE, de Montréal (Canada), lorsqu'en 1944 et 1947 il découvrit et mit au point sa technique de prélèvement par biopsie de surface grâce à sa spatule spéciale en bois ou en métal, établit une nouvelle classification qui, elle, comprend quatre types principaux.

STADE O :

Cellules normales, pas de cellules cancéreuses sur le frottis.

STADE I :

Type cellulaire inflammatoire.

- a) Simplement hyperactif.
- b) Hyperplasique avec tendance pré-cancéreuse.

FRONTIÈRE DE LA RÉVERSIBILITÉ

STADE II :

Cellules anaplasiques du type complexe cellulaire pré-cancéreux ou néo-cancer.

Un des stades cytologiques du cancer.

- a) Degré minimum à surveiller.
- b) Degré maximum. Envisager l'exérèse chirurgicale.

STADE III :

Cellules cancéreuses.

- a) Type pré-envahissant.
- b) Cellules suspectes de morphologie maligne mais appelant une confirmation histologique.
- c) Cellules nettement malignes.

Cette classification d'AYRE, d'ailleurs plus orientée vers le cancer du col que vers celui du corps, nous permet d'entrevoir que les cellules qu'il classe dans le stade I, juste avant la frontière de réversibilité et dans le stade II juste après, sont des cellules extra-normales. Elles sont plus avancées, plus atypiques que les cellules hyperplasiques de type inflammatoire; elles n'ont pas encore le type cancéreux mais elles ont tendance à évoluer dans ce sens. C'est envisager implicitement qu'il existe des cellules intermédiaires entre l'inflammation et le cancer et ressemblant à l'une et à l'autre.

C'est envisager qu'il y a, comme le dit NOVAK, « une marche entre le bénin et le malin ».

C'est en un mot poser le problème du *pré-cancer*, du *néaro-cancer*, comme le dit AYRE (1949).

LE PRÉ-CANCER

On sait actuellement que pour tous les cancers, on peut découvrir des lésions préexistantes qui vont dégénérer secondairement. Il en est de même pour les cancers génitaux féminins. C'est le cancer *in situ* et c'est vers cette tumeur débute que doivent converger toutes les investigations.

Les progrès effectués dans le domaine de la cytologie des tissus cancéreux sont un appui sérieux pour l'étude des pré-néoplasies. Si la clinique est impuissante par absence de symptômes positifs, si les réactions humorales sont pratiquement inexistantes, la méthode cytologique semble apporter une aide précieuse.

Déjà FRANQUÉ, en 1927, HINSELMAN, en 1934, et SCHILLER, en 1928, ont publié des travaux sur ce sujet. Et, si la colposcopie introduite par HINSELMAN en 1925, a déjà ouvert des possibilités nouvelles, la difficulté considérable du diagnostic histologique de ses formes entretient encore de multiples controverses.

Toutefois, les travaux américains modernes de GALVIN, PUND, NETTLESS, CALDWELL, ASHWORTH, semblent, dans le domaine du cancer cervical, avoir tranché la question et mis en évidence l'existence de lésions pré-cancéreuses du col par l'histologie. Cela demande une étude spéciale et approfondie des biopsies et on ne saurait trop surestimer l'importance de la recherche systématique et de la découverte d'un « pré-cancer cell complex » dans une coupe histologique de biopsie pour le pronostic lointain et l'avenir de la malade.

Mais c'est AYRE (comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent) qui, en 1947, eût le premier le mérite d'utiliser

les frottis vaginaux pour le diagnostic des formes pré-cancéreuses du tractus génital.

Dans une publication, il a défini ce qu'il appelle le complexe cellulaire pré-cancéreux « pré-cancer - cell complex » qui comprend :

1° un pourcentage élevé de cellules kératinisées, de degré de kératinisation correspondant aux degrés normaux de la phase inter-menstruelle;

2° cellules kératinisées atypiques ou précoces (Robert CHAMBAS);

3° cellules à noyau géant multilobé ou à noyau éclaté à plusieurs particules, à tous les niveaux : profonds, moyens et superficiels;

4° noyau anormalement volumineux, hyperactif et hyperchromatique;

5° cellules basales hyperplasiques;

6° halo périnucléaire fréquemment observé dans les cellules superficielles.

Ces anomalies cellulaires sont surtout visibles par grattage et, exceptionnellement, par aspiration, car elles apparaissent toujours dans la région cylindro-squameuse.

PUND et NIEBURGS, en 1949, ont décrit la cellule pré-cancéreuse comme une grande cellule à cytoplasme abondant, colorée en rouge orangé par la technique de PAPANICOLAOU, à noyau petit et hyperchromatique sans anomalie intra-nucléaire. Les formes bizarres sont rares dans le cancer pré-invasif et jamais on ne trouve de placards.

La méthode des frottis vaginaux, d'un intérêt considérable dans le repérage des états pré-cancéreux du col, donne des résultats intéressants également dans le cancer de l'endomètre. C'est d'ailleurs tout le problème entre l'hypertrophie glandulokystique bénigne et l'adénocarcinome pré-invasif.

Certes déjà, il est souvent difficile, en cas de cancer existant et évolué, de différencier sur le frottis les deux affections et certaines lésions malignes du corps utérin ne sont parfois

reconnaissables que d'après leur structure histologique, tandis que l'examen cellulaire peut rester dans le cadre d'une simple hyperplasie bénigne.

En effet, nombre de ces lésions sont à la limite entre l'extrême hyperplasie de l'endomètre et le début d'adénocarcinome et, dans de tels cas, il y a déjà autant de diagnostics que d'histologistes. C'est dire la difficulté accrue que rencontre la méthode cytologique.

Du point de *vue histologique*, NOVAK et RUTLEDGE, qui ont approfondi ces formes pré-cancéreuses, en distinguent trois groupes :

1° hyperplasie avec augmentation anormale du nombre des glandes; prolifération épithéliale et aspect atypique modéré des glandes;

2° hyperplasie avec pluristratification épithéliale importante, hyperchromatisme nucléaire et atypie morphologique des cellules épithéliales;

3° hyperplasie avec métaplasie pavimenteuse des glandes.

Ces formes dues, d'après ces auteurs, à une production anormale d'œstrogène, se présentent dans deux états bien différents avant et après la ménopause.

Si, avant la ménopause, on peut, dans la majorité des cas, les considérer comme bénignes (NOVAK et RUTLEDGE), il faut au contraire être particulièrement circonspect dans la période post-ménopausique. Etant donné, d'une part, la probabilité et la facilité de dégénérescence de ses formes et, d'autre part, la fréquence de l'adénocarcinome à cette période, tous les auteurs sont d'accord, même s'il y a doute histologique, pour faire une intervention radicale (NOVAK, TAYLOR, BOURG, HUNDLEY, DIGGS, KAARDASH).

Quel aspect cytologique ces formes donnent-elles sur le frottis ? Les auteurs sont dans l'ensemble assez muets. ISBELL, GEWETT, ALLEN, HERTIG, en 1947, ont publié quinze cas sur mille malades opérées; mais ils ne décrivent aucune forme.

BOURG, VAN MEENSEL et PUNDEL, en 1949, ont publié trois cas de frottis positifs pour des images histologiques carac-

térisées par une richesse glandulaire anormale pour l'âge de ces malades.

Il est certain que si le diagnostic cytologique du pré-cancer du col est actuellement résolu ou presque, il n'en est pas de même pour les lésions du corps, vu le peu d'observations publiées.

De toute façon, il ne fait pas de doute qu'au stade de tout début, avant la lésion clinique évidente, avant tous signes cliniques anormaux pouvant attirer l'attention, l'anomalie du frottis peut éveiller la perspicacité du cytologiste et faire pousser plus loin l'investigation.

Et, comme le déclare BESIMENSKY, en 1949, si la lésion microscopique n'est pas apparente à l'œil nu au stade pré-clinique, il y a déjà dans les cellules des changements métaboliques qui peuvent permettre un diagnostic précoce par des méthodes cytologiques précises de dépistage sur des personnes sans symptômes, examinées à des intervalles réguliers.

LE PRÉ-CANCER ET LES RÉACTIONS INFLAMMATOIRES.

C'est un problème qui se pose fréquemment quand on utilise les prélèvements vaginaux pour le diagnostic du cancer utérin et ce problème est loin d'être élucidé. AYRE a montré combien il était important de suivre l'évolution cytologique des cellules afin d'observer leur progression vers le cancer.

Nous connaissons l'analogie morphologique qui existe entre la cellule pré-cancéreuse et la cellule inflammatoire. C'est l'évolution qui va trancher.

Dans de nombreux cas d'hyperplasie inflammatoire suivie pendant des mois, il est possible d'observer une régression et une disparition des altérations cellulaires.

Il n'a jamais été possible d'en observer en cas de complexe pré-cancéreux.

Y a-t-il possibilité de relations étiologiques entre le cancer et l'inflammation ? Nous ne pouvons nous prononcer actuellement sur cette question. Ce qui est certain, c'est que les cellules inflammatoires présentent des changements nucléaires et cytoplasmiques, tels qu'un néophyte confond volontiers cel-

lules inflammatoires et cellules pré-cancéreuses. J.-E. AYRE, de Montréal, assure qu'il y a pourtant des différences précises qui suggèrent que le stade pré-cancéreux est quelque chose de plus avancé que le stade inflammatoire; il affirme que même une longue chronicité ne suffit pas à déterminer le passage du stade inflammatoire au stade pré-cancéreux.

En conclusion, la plupart des auteurs sont en accord pour estimer que la méthode cytologique de PAPANICOLAOU, par sa rapidité de diagnostic et sa simplification de technique, permet une reconnaissance très précoce d'un cancer utérin et constitue par conséquent un très important progrès dans la lutte anticancéreuse.

VALEUR DE LA MÉTHODE

Si les résultats des écoles européennes sont encore peu importants, c'est surtout aux statistiques américaines qui ont plus de dix ans de recul que l'on doit s'adresser pour avoir un aperçu de la valeur de la méthode cytologique dans le diagnostic du cancer.

J.-P. PUNDEL rapporte clairement que l'étude des travaux de PAPANICOLAOU, TRAUT, AYRE, MEIGS, KERNODLE, CUYLER, THOMAS, SMALL, ISBELL, JEWETT, ALLEN, HERTIG, ULFELDER, SCHEFFREY, RAKOFF, HOFFMAN, SKAPIER, JONES, NEUSTAEDTER, GATES, WARREN, DE MORAES, montrent que sur 32.366 malades on a découvert 1.912 cancers dont 1.678 par la cytologie, soit 87,76 % des cancers. La lecture de ces statistiques met en évidence deux sortes d'erreurs :

- 1° sur 30.454 malades exemptes de cancer, on a trouvé 213 frottis positifs, soit une erreur faussement positive de 0,69 % ;
- 2° sur 1.912 malades cancéreux, on a trouvé 234 frottis négatifs, soit une erreur faussement négative de : 12,26 % ;
- 3° toutefois, sur le total des malades examinées, l'erreur totale ne dépasse pas 1,36 %.

Il est donc intéressant de rechercher quelles sont les causes profondes de ces erreurs soit positives, soit négatives, car, si la technique de prélèvement est facile, les praticiens non entraînés qui introduisent la méthode cytologique dans leur arsenal diagnostique, sont profondément déçus, au début, par leurs premiers résultats.

Tout d'abord, la fréquence des erreurs dépend des facteurs importants qui grèvent les résultats aussi bien dans le sens positif que dans le sens négatif.

Un des premiers est en rapport avec le nombre des frottis examinés. Il est bien évident que, pour une même malade, plus on répète les frottis dans les conditions et les époques les plus diverses, moins on a de chance de passer à côté d'un cancer. PAPANICOLAOU et TRAUT, qui font en moyenne trois ou quatre frottis par malade, ont un chiffre d'erreur minime.

C'est ensuite, et cela n'est discuté par personne, une grande question d'entraînement et d'expérience de la part du cytologiste. En effet, nous avons vu que la diversité des modifications cytologiques normales des éléments de revêtement de l'épithélium des muqueuses génitales peut entraîner un cytologiste peu expérimenté à les interpréter comme des cellules largement suspectes. Le Professeur VARANGOT, dans une communication récente, illustre clairement le sujet, en signalant que dans son service le pourcentage d'erreurs est passé d'environ 25 % à environ 1 % en cinq ans, au fur et à mesure du perfectionnement technique de ses collaborateurs.

Enfin, les possibilités desquamatives minimales et tardives des lésions, les dégénérescences des cellules néoplasiques, leur peu de caractères différentiels, ainsi que l'état anatomique du tractus génital (col utérin) font que la plus grande fréquence d'erreurs est obtenue dans le diagnostic des cancers du corps.

Nous avons vu que les erreurs sont de deux types :

LE DIAGNOSTIC FAUSSEMENT NÉGATIF.

C'est le plus fréquent. Il peut résulter :

1° *De causes purement physiques* parmi lesquelles nous retrouvons les éléments précédemment décrits.

Tout d'abord la non-desquamation du cancer qui donne alors toute sa valeur à la biopsie de surface d'AYRE.

Puis l'impossibilité pour les cellules desquamées d'atteindre l'endroit du prélèvement par oblitération ou sténose du col par exemple.

2° De causes tenant essentiellement à la *technique de préparation de la lame*.

— Soit qu'il s'agisse d'un frottis sec non fixé ne prenant pas ou prenant mal la coloration.

— Soit qu'il s'agisse d'un colorant inadéquat.

Si de nombreuses écoles se sont attachées à simplifier et à améliorer la coloration, PAPANICOLAOU lui-même a déclaré qu'après avoir utilisé une quantité considérable de colorants variés, c'est avec ses colorants classiques, trichromes, qu'il a obtenu les résultats les plus concrets.

De toute façon, la coloration du noyau est seule importante et, même si la fixation n'a pas été immédiate, une réhydratation assez poussée permet une coloration nucléaire normale.

3° *De causes tenant au cytologiste*. — A la suite de publications nombreuses et variées, il apparaît clairement que la méconnaissance des cellules cancéreuses entre peu en jeu actuellement; les lames étant confiées en général à des cytologistes avertis et expérimentés. C'est donc surtout le défaut d'examen et la rapidité de lecture qu'il faut incriminer.

Nous savons que, même muni d'un bon appareillage, un cytologiste consciencieux doit, ligne par ligne, parcourir toute la lame et ceci suffisamment lentement pour accrocher toute image anormale. Le temps est un facteur important. Un bon examen demande trois quarts d'heure pour un débutant, mais, même un cytologiste très entraîné, doit consacrer vingt minutes au moins à l'examen d'une lame suspecte.

D'ailleurs, MEIGS, en 1945, reconnaît que, une fois sur deux, des lames contenant des cellules cancéreuses avaient échappé au premier examen et que seule la révision plus approfondie fit reconnaître le diagnostic exact.

4° *Des causes tenant à la tumeur elle-même*.

Tous les auteurs sont unanimes à déclarer que le cyto-diagnostic des épithéliomas cylindriques est d'une considérable difficulté. MEIGS, en 1945, en découvre neuf sur seize et AYRE, en 1948, va jusqu'à en noter 10 % seulement.

Certes, en ce qui concerne les cancers glandulaires du corps, un facteur tend à accroître le pourcentage des erreurs; c'est le fait que :

— d'une part, nombre de lésions sont à la limite entre l'extrême hyperplasie de l'endomètre et l'adénocarcinome;

— et que, d'autre part, les cellules néoplasiques corporéales sont sujettes à de nombreuses dégénérescences ininterprétables.

Dans cette catégorie, une place à part doit être faite aux nombreuses erreurs dues au cancer irradié dont la cicatrization superficielle de la surface utérine bloque la desquamation tout en laissant subsister en profondeur la tumeur en évolution. Il ne s'agit d'ailleurs, non plus de diagnostic à proprement parler, puisque la néoformation est connue, mais de contrôle et d'évaluation d'effet du traitement.

En conclusion, il est bon de rappeler qu'il existe en médecine de nombreux examens qui, positifs, prennent une grande valeur de confirmation du diagnostic, mais qui, négatifs, n'infirmement en aucune façon celui-ci. Dans le domaine des cancers génitaux, un frottis négatif n'a pas plus de valeur ni d'inconvénients qu'une biopsie négative.

LE DIAGNOSTIC FAUSSEMENT POSITIF.

Si le diagnostic faussement positif peut être dangereux pour des praticiens peu expérimentés et trop interventionistes, il est heureusement moins courant.

1° Ainsi que nous l'avons étudié en détail plus haut, les principales erreurs sont dues à l'infection, aux cellules endométriales, à l'hyperplasie, au polype, aux cellules atrophiques atypiques et enfin, assez fréquemment pour les cytologistes débutants, à une confusion avec les histiocytes.

MEIGS, dans une statistique de 1945, relève huit cas d'histiocytes, deux cas de cellules endométriales bénignes et huit cas de cellules atrophiques atypiques.

En dehors de ces confusions possibles, nous retrouvons les causes examinées d'autre part.

2° Dans ce groupe d'erreurs joue l'*ignorance des examens cliniques* et surtout des antécédents des malades. Ceci est particulièrement important en cas d'irradiations par rayons X, capables de donner des cellules pseudo-cancéreuses pratiquement typiques faisant porter un diagnostic erroné.

3° *Les causes techniques* sont courantes venant de la préparation de la lame, mais surtout de la coloration.

— Soit qu'il s'agisse d'une coloration trop poussée donnant des noyaux hyperchromatiques dont nous connaissons l'importante valeur diagnostique.

— Soit qu'il s'agisse d'un colorant inadéquat donnant de fausses images pseudo-cancéreuses que l'on interprète défavorablement même après un examen attentif.

4° Il est superflu de rappeler ici l'importance de la *méthode et du soin apporté à l'examen* de la lame par le cytologiste :

— lame parcourue rapidement;

— image anormale interprétée trop facilement comme maligne sans en approfondir les caractères;

— absence de recherche de la composition chromatique du noyau

et combien d'autres...

Dans une statistique qui va de juin 1945 à février 1949, AYRE note sur 4.225 cas : 0,37 % de résultats faussement positifs avec images de frottis cancéreux et impossibilité de biopsie positive. Il attribue ce résultat à l'hypersensibilité de la méthode cytologique par rapport à la méthode histologique. En effet, les diagnostic faussement positifs sont le problème le plus important dans le diagnostic du cancer par la méthode des frottis vaginaux.

C'est pour cette raison que presque tous les auteurs recommandent d'être fidèle à la règle de prudence qui consiste à confirmer par une biopsie tous les tests cytologiques considérés comme positifs avant d'entreprendre une intervention majeure.

Ce terme « faussement positif » correspond-il toujours à la réalité ? Quel critère permet de l'affirmer ? Aucun.

La biopsie ? Malgré le peu de recul de la méthode, les observations se multiplient de frottis positifs où seule la répétition constante des examens histologiques a permis de vérifier la présence du néoplasme.

PAPANICOLAOU et TRUAUT, en 1948, rapportent un cas où trois curetages complets furent nécessaires. MEIGS, en 1943, rapporte un cas où les frottis positifs d'adénocarcinomes n'ont été vérifiés histologiquement après hystérectomie qu'après soixante-cinq coupes en série de la pièce.

S'il apparaît que, dans l'immense majorité des cas, la biopsie vient confirmer les résultats fournis par la cytologie, on peut se demander si dans les résultats divergents la biopsie ne sera pas trouvée positive ultérieurement; la néoformation existant en dehors de la zone de prélèvement biopsique.

Certes, dans le cancer du col, la biopsie associée au test de SCHILLER et à la colposcopie, dans un cas de frottis positif, laisse peu de place à l'erreur. Mais, dans le cancer du corps, il n'en est pas de même.

En effet, il est compréhensible que la sécrétion endo-utérine ou la sécrétion endo-cervicale contiennent la totalité des éléments desquamés à l'intérieur de l'utérus donnant une concentration considérable de cellules.

Il est logique que plus qu'aucun autre examen connu actuellement, elle permet pour cette raison au maximum un diagnostic précoce de la lésion. En effet, quelle méthode contemporaine permettra, dans des lésions précoces, de diriger la biopsie exactement sur la zone atteinte. La radio est muette encore à cette période.

Comment ne pas penser que seul un hasard providentiel peut permettre à la curette de prélever une zone de tissu qui ne dépasse pas quelques millimètres carrés sur une muqueuse où il est parfois, même presque impossible, pièce en mains, de trouver macroscopiquement un endroit suspect pour biopsier.

Même un curetage systématique de la cavité utérine avec récolte soigneuse de tous les fragments prélevés, inclusion en bloc dans la paraffine et coupes en série, ne permettront pas toujours de ne pas laisser échapper une tumeur débutante.

On comprend pourquoi le praticien doit, en cas de frottis positifs et d'une biopsie négative, ne pas trancher rapidement dans un sens favorable, mais rechercher avec une attention concentrée la lésion causale débutante dont on conçoit aisément le redoutable pronostic d'avenir.

En conclusion, la plupart des auteurs qui ont une expérience consommée des frottis vaginaux pensent que si des erreurs sont souvent possibles avec des cellules bénignes altérées et des histiocytes, il existe des cas de plus en plus nombreux et fréquents où des frottis, classés comme faussement positifs, se sont révélés ultérieurement comme vraiment positifs.

De nombreux auteurs tentent actuellement, par des méthodes variées permettant d'étudier la structure nucléaire, d'éliminer toute confusion entre les cellules pseudo-cancéreuses et les cellules cancéreuses vraies. La caractérisation de l'acide thymonucléique, base de la technique de DELLEPIANE (1948) et de CUSMANO (1947-1949), ainsi que la recherche des glycuronidases ne semblent pas être encore au point et ne donnent pas actuellement de résultats satisfaisants.

Seul l'avenir, avec un recul suffisant et une technique de plus en plus sûre des histologistes, permettront de se faire une opinion plus tranchée sur le problème capital des frottis faussement positifs et des frottis caractéristiques de cancer en puissance.

STATISTIQUES

Quelles que soient les discussions et les critiques que l'on soulève volontiers au sujet des statistiques, leur publication permet néanmoins de juger plus clairement la valeur, les résultats et l'évolution actuelle de la méthode.

Certes, les auteurs américains qui ont un recul important publient des statistiques beaucoup plus vastes et beaucoup plus valables. Il nous paraît fructueux de mettre en parallèle les résultats obtenus à quatre ans d'intervalle, en 1945 et 1949, par deux des plus importants expérimentateurs américains :

AYRE et MEIGS.

AYRE (1945)

Nombre de malades examinées	580
Cytologie négative	475
Cytologie positive	165
Cytologie positive — biopsie négative	9
<i>donc erreur : 8 %</i>	
Cytologie négative et biopsie positive	4
<i>donc erreur : 4 %</i>	

AYRE (1949)

Nombre des malades examinées	7.830
soit nombre de frottis	15.201
Cytologie négative	7.478
Cytologie positive	352
Cytologie positive — biopsie négative	1
<i>donnant une erreur de 0,37 %</i>	
Cytologie négative et biopsie positive	3
	sur 139 cancers
chez 4.225 malades, <i>donc erreur : 2,1 %</i>	

Dans la statistique de février 1949, AYRE signale que ce qui semble le meilleur critère de la valeur de l'examen cytologique, c'est le nombre de cas où, chez 4.225 malades de l'extérieur, dont la plupart n'avaient aucun symptôme gynécologique, le cancer était insoupçonnable cliniquement et où l'état de la malade n'aurait pas indiqué une biopsie sur 352 cas; 106 sont à classer dans cette catégorie et sur ces 106 : 41 étaient encore limités et non envahissants. L'âge moyen était de trente-huit ans.

Pour les adénocarcinomes du corps utérin, le pourcentage d'erreur était plus élevé, autour de 16 %.

MEIGS (1945)

Nombre des malades examinées	1.015
Cytologie négative	861
Cytologie positive	154
Cytologie positive — biopsie négative	10
donc erreur : 6,4 %	
Cytologie négative — biopsie positive	16
donc erreur : 10,3 %	

MEIGS (1949)

Nombre des malades examinées	8.133
Cytologie négative	7.701
Cytologie positive	432
Cytologie positive — biopsie négative	2
donc erreur : 0,45 %	
Cytologie négative — biopsie positive	43
donc erreur : 10 %	

Dans la statistique de 1949, MEIGS signale que sur les 432 cas, il y en avait 38, soit 8,7 %, sans symptômes ni signes cliniques faisant penser à un cancer. On remarquera, d'autre part, que le taux des résultats faussement négatifs est inchangé (10 %).

Il est facile d'apprécier combien la pratique soutenue a diminué considérablement le pourcentage d'erreurs et permet actuellement d'accorder à la méthode une confiance nettement moins nuancée qu'en 1945.

Voici tiré du remarquable ouvrage de PUNDEL (1950) un tableau synoptique très clair résumant les statistiques américaines et portant sur 32.366 cas, avec un pourcentage d'erreurs total ne dépassant pas 1,36 % (voir tableau p. 62).

Mais, nous voudrions plus particulièrement dans ce travail insister sur les travaux européens relatifs à la méthode. En effet, celle-ci s'introduit de plus en plus largement dans l'ancien continent et les publications actuelles et les résultats obtenus laissent espérer une expansion de plus en plus grande de ce moyen de dépistage. Certes, les statistiques sont encore assez réduites, mais nous vous en soumettons, néanmoins, quelques-unes.

En 1948, DELLEPIANE publiait en même temps que les principes de sa méthode de caractérisation de l'acide thymonucléique dans le noyau, la statistique suivante :

Nombre de femmes examinées	158			
Cytologie négative	91			
Cytologie positive	67			
Cytologie positive et biopsie négative		2, soit 1,3 %	du total des cas	
Cytologie négative et biopsie positive	6, « 4,1 %		«	
Diagnostic douteux	4, « 2,7 %		«	

A Paris, en 1950, le Professeur VARANGOT expose les résultats suivants sur une période allant d'octobre 1949 à juin 1950 :

Nombre de femmes examinées	750			
Nombre de frottis	1.800			
Cytologie négative	712			
Cytologie positive	35, soit 4,7 %	du total des cas		
Cytologie positive et biop. négative	2, « 0,26 %		«	
Cytologie négative et biop. positive .	3, « 0,4 %		«	
Diagnostic douteux (classe 3)	55, « 7,33 %		«	

Parmi ces 55 cas, malgré tous les efforts, aucun supplément d'informations n'a pu être obtenu dans 28 cas. Parmi les 27 cas restants, 19 ont eu des biopsies négatives, 3 des lésions suspectes et 3 des cancers certains.

Parmi les cas détectés, 4 cas seulement ne présentaient aucune lésion à l'examen et il a fallu multiplier les investigations; dans un cas, il a fallu cinq fragments biopsiques.

En janvier 1951, NETTER rapporte les résultats d'un an de fonctionnement du centre de dépistage de l'hôpital Lariboisière :

Nombre des frottis vagin. examinés	1.400
dont 1.140 depuis le 1 ^{er} novembre 1950.	
(Le nombre des malades n'est pas donné)	
Cytologie positive	26
Cytologie positive et biopsie négative	1
Cytologie négative et biopsie positive	5
Diagnostic douteux	4

NETTER déclare qu'il est encore trop tôt pour dresser des statistiques avec pourcentage, mais il insiste sur le fait fondamental que 5 femmes non suspectes cliniquement ont été trouvées porteuses d'un cancer utérin au début.

L'Ecole belge de Bruxelles, avec BOURG et PUNDEL, présente les résultats suivants :

Nombre de cas examinés	884
Nombre de frottis	3.150
Cytologie négative	851
Cytologie positive	33
Cytologie positive et biopsie négative	9
donc erreur : 1,05 %	
Cytologie négative et biopsie positive	0
donc erreur : 0 %	

Erreur totale : 1,05 %

L'Ecole hispano-portugaise, avec STRECHT-REBEIRO, publie en 1949 les résultats obtenus après examens systématiques sur 1.000 malades du dispensaire de Porto :

Nombre de malades examinés	1.000
Cytologie positive et biopsie positive	13
Cytologie positive avec présence de cellules atypiques ou suspectes permettant de supposer qu'il s'agissait d'un carcinome intra-épithélial ou d'un pré-cancer	27

Enfin, tout récemment, nous sont parvenues les *publications polonaises* de :

TETER (Lodz, 1949) :

Nombre des malades examinées	560
Erreur t : 13 %	
Cytologie posit. correspond. à des cancers au début .	38

SOSZKA (Gdansk, 1949) :

Nombre de malades examinées	148
Cytologie positive	48
Cytologie positive et biopsie négative, mais avec présence de cancer dans la pièce opératoire	8
Cancers diagnostiqués à un stade très précoce	17

Cet exposé met en valeur l'identité des résultats américains et européens confirmant l'espoir des premiers expérimentateurs.

Voici (p. 63), sur le modèle de la statistique américaine de PUNDEL, un essai de statistique européenne. Malheureusement, les résultats publiés sont le plus souvent incomplets et il est difficile d'établir les pourcentages. NETTER, en particulier, communique le nombre de frottis mais non pas le nombre de malades. D'après les renseignements de Lariboisière, il semble qu'on puisse l'évaluer à environ 500 malades.

Dans le tableau, le premier pourcentage d'erreurs correspond au nombre de cancers diagnostiqués par l'ensemble des méthodes employées, sans préjuger évidemment des néoplasies qui sont peut-être restées inconnues.

Le deuxième pourcentage d'erreurs est établi par rapport au nombre des malades reconnues exemptes de cancer, tout en ayant des frottis positifs.

Quant au pourcentage d'erreurs totales, il est établi d'après le nombre d'erreurs en plus ou en moins par rapport au nombre total des malades examinées.

AUTEURS	Nombre de malades examinés	Nombre de frotis examinés	CANCER				PAS DE CANCER				% d'erreur total
			Nombre de cas	Diagnostic cytologique			Nombre de cas	Diagnostic cytologique			
				exact	faux négatif	Erreur %		exact	faux positifs	Erreur %	
PAPANICOLAOU, 1943	3.014	7.-10.000	194	182	12	6,0	2.820	2.820	0	0	0,3
AYRE, 1949	3.605	5.776	191	183	8	4,18	3.414	3.398	16	0,44	0,66
MEIGS, 1949	5.621	—	492	425	67	13,6	5.129	5.060	69	1,3	2,4
KERNODLE, 1949	1.709	6.753	124	114	10	8,1	1.585	1.551	34	2,1	2,5
PARRETT, coll. 1948	1.000	1.000	29	29	0	0	971	958	13	1,4	1,3
ISELL et coll., 1947	1.000	—	60	56	4	6,6	940	929	11	1,2	1,5
SCHEFFEY, 1948	500	—	63	44	19	30,0	437	430	7	1,6	5,2
SKAPIER, 1948	7.777	—	22	21	1	5,0	7.755	7.754	1	0,01	0,02
Mc SWEENEY, 1948	639	934	54	51	3	5,0	585	573	12	2,0	2,3
JONES, coll., 1945	427	—	82	75	7	8,5	345	336	9	2,66	3,7
GATES, 1948	1.300	1.300	81	62	19	23,0	1.219	1.203	16	1,3	2,5
DE MORAES, 1949	2.000	—	114	78	36	31,0	1.886	1.867	19	1,0	2,7
DE WATTEVILLE, 49	144	—	34	34	0	0	110	104	6	5,45	4,1
ULFELDER, 1947	2.630	—	372	324	48	12,9	3.258	3.250	0	0	1,8
TOTAL :	32.366	—	1.912	1.678	234	12,26	30.454	30.241	213	0,69	1,36

AUTEURS	Nombre de malades examinées	Nombre de frottis examinées	CANCER				PAS DE CANCER				% d'erreur total
			Nombre de cas	Diagnostic cytologique			Nombre de cas	Diagnostic cytologique			
				exact	faux négatif	Erreur %		exact	faux positifs	Erreur %	
DELLEPIANE, 1948	158	200	73	67	6	8,2 %	85	83	2	2,3 %	5 %
VARANGOT et coll. 1950	750	1.800	38	35	3	7,9 %	712	710	2	0,3 %	0,66 %
PUNDEL, 1950	884	3.150	33	33	0	0 %	851	842	9	1,05 %	1,02 %
NETTER 1951	Non publié 500 ?	1.140	31	26	5	16 %	469	468	1	0,22 %	1,2 %
STRECHT-REBEIRO et coll., 1949	1.000		30								
TETER et coll., 1949	560		38								
SOSZKA et coll., 1949	148		48			13 %					

FROTTIS ET BIOPSIE

Avant d'aborder la discussion sur la valeur même de la méthode, il nous paraît utile d'essayer de clarifier le problème des rapports entre la biopsie et le frottis. Cette vieille querelle, qui date de plusieurs années, est encore d'actualité et il semble nécessaire, maintenant que la méthode cytologique a perfectionné ses possibilités, de faire le point.

Les partisans convaincus de la biopsie insistent sur le danger que présente, dans l'état actuel de nos connaissances, la conviction que le frottis vaginal peut à lui seul permettre avec certitude le diagnostic de cancer utérin. Si certes une partie des critiques faites par eux à la cytologie peut se retourner contre l'examen histo-pathologique, ils estiment que les interprétations parfois divergentes des histologistes ne doivent pas faire reléguer l'étude histologique des biopsies dans les méthodes périmées. Comme le lipiodol, l'examen cytologique des cellules desquamées du tractus génital ne peut remplacer le curetage et le diagnostic histo-pathologique, car l'interprétation des cellules anormales et leur distinction avec les cellules banales vieilles et usées ne présentant plus la morphologie habituelle, demandent une expérience considérable (ISIDOR et Mme MICHEL, 1949 et 1950).

A l'opposé, LAFFARGUE, MESSERSCHMITT et LUSCAN d'Alger (1949) pensent que les discussions que soulèvent le diagnostic du cancer utérin par frottis vaginal ont permis de mieux préciser l'emploi de cette méthode et d'en interpréter avec plus de prudence les résultats. Or, si dans bien des cas, la découverte de cellules néoplasiques dans les frottis n'a qu'une valeur de présomption plus ou moins forte, dans quelques autres, elle

peut emporter la conviction au point de dicter l'acte chirurgical sans plus d'explications.

Ces auteurs s'étonnent, en effet, que l'on ne sache, rarement certes, mais parfois s'en contenter et que l'on préconise alors des méthodes supplémentaires traumatisantes dont on a toujours dit qu'elles étaient susceptibles d'activer l'évolution du cancer.

NETTER, tout en ayant une opinion beaucoup plus nuancée, estime que cet examen peut néanmoins être le signal symptôme d'un cancer latent et être suffisant pour décider à lui seul l'intervention chez certaines vieilles femmes chez qui le rétrécissement vaginal ne permet aucun autre moyen d'exploration; tel est d'ailleurs le cas de la malade de notre observation n° 5.

Mais, étant donné l'importance et le risque de la sanction opératoire qu'entraîne la décision prise sur le vu des seuls frottis, les auteurs s'accordent à dire que les critères, pour accepter le diagnostic de cancer comme certain, c'est-à-dire pour ranger la préparation dans la classe V de PAPANICOLAOU, classe de certitude, doivent être complets : aux caractères morphologiques nets des cellules, il faut ajouter la nécessité de les trouver nombreuses.

Le principal reproche que les partisans de la biopsie peuvent faire aux frottis, est la présence des cas faussement positifs. Ils existent en effet, mais un rapide coup d'œil sur les statistiques de la page 57 montrent facilement que ce ne sont pour la plupart, que des erreurs dues aux premiers pas de la méthode et que d'année en année leur décroissance s'affirme : MEIGS passe de 6,4 % en 1945 à 0,04 % en 1949; AYRE, de 8 % en 1945 à 0,37 % en 1949; VARANGOT a signalé également une chute considérable. D'ailleurs, comme nous l'avons vu plus haut, peut-on actuellement se permettre un avis définitif sur leur signification : faux positif vrai ou cancer extrêmement précoce.

Par contre, les divers reproches qui peuvent être adressés à la biopsie, ont été pratiquement résolus par les frottis vaginaux.

Tout d'abord, il semble que pour ce qui est des examens systématiques de dépistage, il y ait impossibilité de faire une

étude histologique de la totalité de la muqueuse génitale, seul moyen certain de ne pas méconnaître une lésion. En effet, les chances de manquer le diagnostic augmentent avec l'absence d'une apparence suspecte et, dans ces cas, il ne peut être question de répéter ni d'appliquer la biopsie de façon soutenue, c'est pourquoi, une méthode d'application facile et rapide pouvant se répéter et pouvant de la sorte déceler précocement le cancer, mérite une sérieuse considération (BESIMENSKY, 1949).

Dans certains cas même, la cytologie peut redresser une mauvaise interprétation histologique; BRET, VASSY et NUOVO ont rapporté une observation intéressante où le diagnostic du type histologique du cancer a été fait par les frottis vaginaux et non par la biopsie. En effet, chez la malade intéressée, la biopsie de la muqueuse utérine avait montré une structure et des cellules tellement atypiques que l'on avait porté le diagnostic histologique d'épithélioma malpighien. Par contre, les cellules néoplasiques des frottis avaient un aspect nettement glandulaire comme celle du cancer de la trompe, qui était bien la lésion existante.

Certains auteurs étrangers prétendent avoir fait sur les frottis les diagnostics de lésions ovariennes et même abdominales. Le frottis suspect ou positif présente donc sur la biopsie l'avantage de faire exécuter des examens complémentaires destinés à vérifier, non seulement l'état du col et du corps utérins, mais aussi celui des annexes.

Un deuxième groupe d'objections est représenté par les dangers réels de la biopsie, dangers sur lesquels d'ailleurs de nombreux auteurs ont depuis longtemps attiré l'attention. ROUSSY, RAVAUT, FERRAND, SCHOCKAERT, ULRICH ont rapporté nombre d'observations qui montrent combien on ne doit pas négliger les possibilités d'hémorragies, d'essaimage par extension lymphatique et sanguine, ou de développement rapide en « coup de fouet » de la néoplasie après biopsie dans la zone atteinte, cela d'ailleurs en dehors de l'impossibilité totale de la biopsie en cas de poussée infectieuse, annexielle ou locale.

Mais surtout le plus grand inconvénient de la biopsie par rapport au frottis, est son imprécision : quelques millimètres suffisent pour que la biopsie manque son but. Même après un

large prélèvement; le tissu obtenu peut ne pas intéresser la région néoplasique et on peut fort bien ainsi méconnaître une lésion limitée et débutante. Il est inexact de dire qu'un examen au spéculum suivi ou non d'une biopsie en bonne place, permet de dépister tous les cancers au début. Il existe nombre de cancers qui avaient été méconnus à la première biopsie et que les frottis seuls ont permis de déceler. Dans les cas où l'examen ne montre aucune lésion et en particulier dans les cancers du corps, fera-t-on une biopsie en bonne place ? (VARANGOT)

D'ailleurs, la biopsie n'a pas de valeur générale. Si positive, elle a une importance primordiale, négative, elle est pratiquement sans valeur. Combien de cas a-t-on signalés où après une biopsie négative, la malade tranquilisée, était abandonnée sans surveillance jusqu'au jour où elle revenait atteinte d'un cancer évident, parfois même inopérable.

Souvent l'examen histologique est beaucoup trop succinct. Combien de laboratoires se contentent d'une coupe ou deux au milieu du fragment, alors que seules de nombreuses coupes en série (il en a fallu soixante-cinq pour certains cas) auraient permis un diagnostic plus exact. Il est d'ailleurs compréhensible qu'une étude aussi approfondie entraîne un travail de laboratoire considérable, parfois difficile à concilier avec le temps dévolu et l'affluence des examens.

Les prélèvements, surtout à l'aveugle, sont souvent insuffisants et ne permettent pas une étude sérieuse. DAVIS, en 1932, rapporte que sur 1.200 biopsies du col, pourtant sous contrôle de la vue, 258 ne renfermaient pas d'épithélium malpighien et 300 étaient sans épithélium glandulaire; la présence simultanée de ces éléments étant cependant indispensable à un diagnostic histologique correct (d'après PUNDEL, 1950).

La question du pré-cancer pose enfin des problèmes histologiques le plus souvent insolubles. Si, comme nous l'avons vu, en ce qui concerne le pré-cancer du col, HINSELMAN, WESPY, T. LINDE et GALVIN ont déjà établi nettement les bases histologiques, l'unanimité est loin d'être atteinte. La biopsie ne donne des réponses nettes et franches qu'en cas de cancer avancé et toutes les réponses sont alors identiques. Mais, dans

le cancer *in situ*, les critières sont loin d'être aussi précis et certains histologistes considèrent comme malignes des lésions que d'autres rangeront immédiatement sans regret dans la catégorie bénigne. C'est alors que les frottis vaginaux permettront le plus souvent de trancher le problème et d'enlever au gynécologue un doute bien angoissant sur la conduite à tenir et le pronostic d'avenir. Dans ce domaine encore imprécis et peu exploré, il paraît difficile de se prononcer, mais nous pensons pouvoir faire confiance à l'expérience déjà longue et solide de MEIGS et GRAHAM, et conclure avec eux que dans le cancer intra-épithélial les frottis donnent de meilleurs résultats que les biopsies, parce qu'il y a une extrême difficulté à déterminer l'endroit où porte la biopsie, tandis que les cellules cancéreuses desquamées sont retrouvées dans les frottis.

Des auteurs ont étudié la valeur respective des deux techniques comme méthodes diagnostiques du cancer.

GRAHAM, STURGIS, McGRAW, en 1948, dans 180 cas, ont trouvé 91 % de frottis exacts et 90 % de biopsies exactes. La combinaison des deux atteignait 99 % de résultats corrects.

BÉCLÈRE, en 1950, dans une étude sur le cancer du col à début endo-cervical, établit un parallèle entre ses résultats personnels par la méthode de la double biopsie (superficielle et de l'endo-col) et ceux de AYRE (1949) par frottis.

BÉCLÈRE	
Nombre de malades	790
Nombre de cancers	84
soit 10 %	
Nombre de cancers endo-cervicaux	24
soit 28 %	

AYRE	
Nombre de malades	7.830
Nombre de cancers	352
soit 5 %	
Nombre de cancers endo-cervicaux	100
soit 30 %	

En conclusion, l'auteur précise que les recherches doivent être faites soit : 1° avec la double biopsie et curetage intra-cervical systématique; — 2° avec frottis intra-cervical sui-

vant la méthode d'AYRE, avec en plus, si les frottis sont positifs, une biopsie.

De tout cet exposé, et nous suivrons en cela la majorité des auteurs qui utilisent habituellement la cytologie, il semble logique de penser qu'il ne faut, en aucun cas, être absolu. « *In medio stat virtus* » : les frottis et la biopsie ne s'opposent pas, ce sont deux techniques qui se complètent. Chacune d'elles peut comporter des causes d'erreurs, mais lorsque l'on conjugue les deux méthodes, les chances de méconnaître un cancer diminuent singulièrement (VARANGOT) : le frottis suspect fera refaire une biopsie négative une première fois.

En tout cas, actuellement, presque tous les gynécologues, qu'ils soient Américains ou Européens (BESIMENSKY, 1950; NETTER, 1950; VARANGOT, 1950; STRECHT-RIBEIRO, 1949; BÉCLÈRE, 1950; BOURG et PUNDEL, 1950, et bien d'autres) sont unanimes à déclarer *qu'aucune indication thérapeutique ne doit être posée sur les résultats des seuls frottis*. Il faut avoir le contrôle histologique et la concordance des deux méthodes d'investigations avant de décider un traitement. Certes, si la cytologie ne dispense pas de l'examen histologique, la constatation de cellules suspectes sur les frottis porte une présomption de grande valeur en faveur du cancer et doit inciter à mettre en œuvre tous nos moyens actuels de dépistage : test de SCHILLER, colposcopie, biopsie en cas de lésions exo-cervicales, curetage biopsique si il n'y a aucune lésion visible, car le cyto-diagnostic des épithéliomas cylindriques est d'une considérable difficulté dans trois cas sur quatre.

Une biopsie négative ne doit pas rassurer entièrement car elle peut être passée à côté de la lésion, elle commande une surveillance clinique et cytologique régulière jusqu'à ce que soient apparus les éléments de diagnostic suffisants, ou jusqu'à ce qu'aient disparu les signes cytologiques suspects.

Répetons-le, la biopsie trouve dans la colpo-cytologie un précieux auxiliaire; elles ne s'excluent pas, au contraire, elles se conjuguent toutes les deux pour nous fournir l'arme d'attaque la plus précoce, la plus sûre et la plus efficace que nous possédions actuellement dans notre arsenal diagnostique contre ce fléau qu'est le cancer du tractus génital de la femme.

DISCUSSION CONCERNANT LA VALEUR DE LA MÉTHODE

Quels que soient les améliorations techniques modernes et le degré de perfectionnement apportés à la méthode de PAPANICOLAOU, il est facile de constater que les divergences d'opinion relatives à la méthode des frottis vaginaux sont encore nombreuses; même aux Etats-Unis, certains services l'utilisent systématiquement, d'autres peu et certains pas du tout.

LES INCONVÉNIENTS.

Quoique les détracteurs de la méthode cytologique aient considérablement diminué durant les dernières années, ils sont encore nombreux.

Nous avons déjà précédemment étudié les causes d'erreurs et nous les connaissons bien.

Le principal reproche que l'on adresse à la cytologie est surtout l'absence de critères spécifiques de la cellule cancéreuse, alors que les critères histologiques sont beaucoup plus nets. MORICARD, dans une communication de janvier 1950, rappelle que les cellules bi-nucléées ne sont pas plus caractéristiques de l'existence d'un épithélioma cervical ou endo-utérin que d'une inflammation cervicale; qu'une métrite ancienne donnera des noyaux atypiques et réguliers et du même type que le cancer. Il précise que, si dans l'épithélioma intra-épithélial la basophilie est intense, l'irrégularité de taille nucléaire importante et la transition brusque entre l'épithélium normal et la zone épithéliomateuse, il reste impossible, malgré ces précisions, de donner des caractères spécifiques à la cellule

cancéreuse et que si la rupture de la basale est très limitée sur des coupes obliques avec un certain degré d'hyperachan-tose, des erreurs d'interprétation sont possibles. Il signale que M. le Professeur MOCQUOT a fait récemment une conférence où il a présenté des documents micro-photographiques qui démontrent combien il peut être difficile d'interpréter certaines lésions dystrophiques de l'épithélium dans les métrites chroniques, et MORICARD ajoute qu'après étude des photographies en couleurs et des préparations, il est loin d'admettre que tous les cancers intra-épithéliaux sont vraiment des cancers et que certains cancers dits envahissants ne sont pas sûrement malins. Il rejoint en cela DELANCE qui disait : « Les histo-diagnostics du cancer sont extrêmement difficiles parce qu'il n'y a guère d'aspects de cellules isolées qui ne soient indiscutables; or, en cette matière, il n'y a place utile que pour la certitude. »

Mais la biopsie est sujette à de nombreuses interprétations diverses, surtout dans le pré-cancer. D'ailleurs, la cytologie, dans ces cas douteux, se complètera utilement d'un traitement anti-infectieux et d'une épreuve des œstrogènes qui nettoieront la lame de toute cellule douteuse suspecte en cas de métrite infectieuse ou de ménopause atrophique. De toutes façons, la fidélité à la règle de prudence n'entraînera aucune complication grave en évitant des interventions inutiles.

Il est, d'autre part, incontestable que la méthode est tribu-taire, non seulement de l'atteinte superficielle de la muqueuse aussi petite soit-elle, mais également des modifications histo-logiques des éléments qui se trouvent à la surface de revête-ment de cette muqueuse (ISIDOR).

Il est bien évident que tant que la néoplasie, qui comme on l'admet généralement actuellement, naît dans les couches profondes des épithéliums et particulièrement à la jonction pavimento-glandulaire du col (AYRE), n'atteint pas la surface, il ne peut y avoir de desquamation de cellules cancéreuses, donc, de diagnostic cytologique. Mais nous savons comment la méthode d'AYRE a pallié à cette carence de technique ini-tiale.

En outre, bien souvent, même si la cytologie enlève toute hésitation sur la présence du cancer, elle ne permet de déterminer sur le seul aspect des cellules ni le siège de la lésion, ni le degré de la malignité, ni surtout l'ampleur de l'infiltration tumorale. C'est dans ce cas que nous pensons que son intérêt est primordial en permettant de déclencher la série des examens complémentaires de précision diagnostique, alors que rien, en dehors des frottis, nous incitait à le faire.

Mais le danger le plus sérieux réside peut-être, ainsi que l'ont signalé DUMONT (1948), ISIDOR (1949), PUNDEL (1950) et d'autres, dans la simplicité de la méthode et son apparente facilité : « Elle est dangereusement facile à apprendre. » Il ne suffit pas de posséder des lames, des colorants et un microscope pour être un cytologiste et se permettre des cyto-diagnostic rapides et économiques. Combien d'erreurs, avec leurs graves conséquences, peuvent entraîner de semblables pratiques entre les mains d'un médecin inexpérimenté, même gynécologue de longue date. PAPANICOLAOU, GATES, WARREN, PUNDEL estiment qu'il faut plusieurs mois de travail assidu, continu et exclusif dans un laboratoire bien équipé et sur un matériel important.

Cette technique si simple est semée d'écueils :

1° Prélèvement défectueux : la méthode d'AYRE est à notre avis la meilleure NOVAK (1949) le pense aussi. G.-W. MC CLURE et R.-B. CATTELL, pourtant expérimentés, qui aspirent le contenu cervical à l'aide d'une canule de verre, puis font un étalement sur lames, ont obtenu des résultats extrêmement douteux ;

2° Faute de coloration, même minime. Le Shorr mais surtout le EA 36 de PAPANICOLAOU, sont les plus sûrs (MORICARD, VARANGOT) ;

3° Mais avant tout, erreur de lecture ou défaut d'interprétation : nous n'y reviendrons pas.

Le temps de lecture (20 minutes) est important, mais nous ne pensons pas qu'il soit beaucoup plus considérable que pour la lecture de 20 ou 30 coupes histologiques en série d'un examen sérieux. D'ailleurs, AYRE signale qu'une laborantine peut

facilement, en 5 à 10 minutes, éliminer les cas normaux et confier au spécialiste les quelques cas douteux ou même certains pour vérification.

Un gynécologue consciencieux doit cependant connaître la méthode, ses avantages et ses défauts, savoir faire un prélèvement, mais confier l'interprétation de la lame à un cytologiste expérimenté ou à un laboratoire spécialisé. Cela demande des créations nouvelles et nous envisagerons cette question en étudiant l'évolution sociale de la méthode.

LES AVANTAGES.

Si la détermination morphologique des cellules cancéreuses reste très délicate et ne peut être mise entre toutes les mains, il est cependant reconnu que grâce aux progrès effectués dans le domaine de la cytologie des tissus cancéreux l'étude du frottis vaginal, comme méthode de dépistage du cancer, présente un intérêt incontestable par sa rapidité de diagnostic et sa simplification de technique (ISIDOR et MORICARD, mars 1949).

Ses caractéristiques principales sont (BESIMENSKY, DINET, MAUREL, DELETTA, AYRE, PAPANICOLAOU, MEIGS, etc...) :

1° Tout d'abord elle est simple, rapide, facile pour celui qui la connaît très bien et elle permet le diagnostic cancéreux le plus précoce;

2° Elle est inoffensive. Elle ne présente aucun risque d'hémorragie ni d'extension lymphatique. Elle ne comporte aucune contre-indication d'ordre infectieux ou physiologique. Elle peut s'appliquer de façon répétée, sans difficulté, soit pour mettre en observation un cas douteux, soit pour suivre et contrôler les effets de la thérapeutique;

3° Elle est très facilement acceptée par la malade, car elle anodine, indolore et non traumatisante. D'autre part, l'hospitalisation n'est pas nécessaire comme dans le curetage biopsique;

4° Elle est peu coûteuse et elle n'exclut aucune des méthodes pratiquées couramment; au contraire, elle est complétée par elles;

5° En dehors des lésions suspectes qu'elles soient douteuses ou non et du contrôle de leur évolution, elle permet :

a) la surveillance d'un traitement radio-thérapeutique et radium-thérapeutique pour cancer, soit dans le but de suivre la thérapeutique ou de la modifier si nécessaire (augmentation de la dose ou traitement chirurgical), soit dans le but de dépister une récurrence avant l'apparition des signes cliniques;

b) l'examen de lésions suspectes chez des femmes où une exploration biopsique est impossible : interposition utérine, opération de LEFORT, sténose vaginale (cf. obs. n° 5);

c) Enfin, pour certains (BOURG, VAN MEENSEL et PUNDEL) un examen préliminaire à une hystérosalpingographie pour éviter une injection de cellules cancéreuses, soit dans la cavité péritonéale, soit dans la circulation sanguine.

SAPPEY, FABRE, CONTE (1950) et STRECHT REBEIRO (1949) ont écrit : « Tout doit être tenté pour le diagnostic et la recherche systématique de néoplasme utérin et particulièrement les nouvelles méthodes cytologiques de diagnostic semblent intéressantes; les autres méthodes ne permettent pas un diagnostic suffisamment précoce et sûr ». Mais c'est VENNEN de Bâle, qui met l'accent sur l'aspect qui est, à notre avis, un des plus intéressants de la cytologie, quand il écrit en 1949 à la suite d'une utilisation alternative et concomitante des différents moyens d'investigation anticancéreux modernes : la méthode d'examen des frottis vaginaux a l'avantage de reconnaître non seulement des atypies épithéliales venant d'altérations du col mais les néoplasies endo-cervicales et corporéales de le faire très précocement.

Dans ce domaine, son intérêt tient non seulement à sa fidélité (à la Maternité de Genève, sur 34 cas de carcinomes primitifs ou métastatiques, il y avait chaque fois des cellules atypiques. H. DE WATTEVILLE, 1949), mais surtout à sa possibilité de dépister des cancers parfaitement latents, soit parce que le siège des lésions est inaccessible à la vue, soit parce qu'il s'agit de lésions très au début n'entraînant aucune modification de l'épithélium de surface appréciable à la vue, telles

qu'on les observe dans le cancer in-situ non envahissant (VARRANGOT, 1950).

Ceci est particulièrement vrai en ce qui concerne le diagnostic précoce du corps de l'utérus. Mme MICHEL (Strasbourg, 1950) signale que « cliniquement le cancer du corps est beaucoup moins accessible que celui du col. Il attire seulement l'attention par des écoulements sanguins intempestifs. Il faut mettre en garde actuellement contre l'optimisme qu'inspire l'opinion répandue que le cancer du corps resterait longtemps localisé. Le diagnostic précoce s'impose. Le curettage doit être méthodique étant donné la forme très localisée du cancer. On a objecté (COTTE) que le curettage serait dangereux et inutile. Le lipiodol est tout au plus un moyen d'orientation. Le troisième moyen de diagnostic a l'avantage d'être tout à fait sans danger; c'est la méthode PAPANICOLAOU. Elle peut permettre de saisir les états pré-cancéreux en raison de sa simplicité. Cet examen pourra être pratiqué systématiquement à des intervalles réguliers chez toutes les femmes en ménopause ».

L'extrême intérêt diagnostique de l'étude des frottis vaginaux apparaît encore plus lumineux quand cet examen représente le seul moyen de diagnostic clinique de la nature cancéreuse de certaines lésions cachées. Nous voulons parler de néoplasies tubaires ou ovariennes dont MUSSET et NUOVO (1950) ont rapporté une observation remarquable où la cytologie apporte un moyen d'investigation qu'aucun procédé ne permet de réaliser aussi simplement et fait poser une indication opératoire extrêmement précoce.

BOURG (1949) pose également la question de savoir si, étant donné la difficulté radiographique de distinguer l'endométriose des cornes utérines du cancer génital, des examens cytologiques avec coloration spécifique ne seraient pas un appoint considérable au diagnostic correct de la lésion, en évitant tout examen complémentaire dangereux.

Mais toute l'étude précédente s'adresse en grande partie à des lésions déjà manifestées; n'est-il pas possible que la cytologie nous permette un diagnostic pré-clinique ?

Les malades et les statistiques montrent que lorsqu'un cancer commence à se manifester par un signe clinique, il est

parfois à un stade avancé. D'autre part, la durée d'évolution du cancer est essentiellement variable. Les chances de l'extirpation totale de la tumeur par le bistouri électrique ou d'une destruction complète par action des rayons sont optima quand il s'agit d'un cancer pré-invasif sans pénétration dans le chorion. A ce stade, le cancer n'aura pas envahi les voies lymphatiques ou sanguines et par conséquent, il n'y aura pas de métastases.

Mais, déjà à ce moment-là, certains procédés nous permettent le diagnostic du cancer. Il s'agit du test de SCHILLER, de la colposcopie, de l'examen cytologique de PAPANICOLAOU qui mettent en évidence la présence de cellules carcinomateuses d'un aspect atypique et peut-être (il est encore trop tôt pour se prononcer), les tests sérologiques comme celui d'ARON.

Il semble que le test de PAPANICOLAOU est plus intéressant du fait qu'il nous renseigne d'une façon plus générale et plus complète sur l'épithélium utérin. En effet, ANTOINE (Vienne, 1950), écrit : « Voilà que nous avons atteint presque l'idéal qui nous permet de distinguer le cancer à partir d'une seule cellule grâce à un état caractéristique ».

Ses avantages dérivent d'une base scientifique et non de la phénoménologie cytoplasmique. Les cas douteux, loin de diminuer la valeur de la méthode avec leur bas pourcentage, nous posent l'important problème pathologique de la possibilité d'un état pré-cancéreux. Le fait central du travail consiste dans la possibilité de décrire la cellule cancéreuse individuelle d'après les caractères de la structure du noyau, ce qui peut arriver si le processus est si précoce qu'aucune analyse histologique ne pourrait décrire un tissu cancéreux déjà formé (DELLEPIANE, 1948).

Et dans ce domaine, la méthode de PAPANICOLAOU dépasse les bornes de la gynécologie pure pour ouvrir des horizons nouveaux sur le problème général du cancer.

En conclusion, il semble avec H.-H. MULLER (Zurich, 1950), que les stades « préinvasifs, superficiels in-situ » doivent être considérés comme des tumeurs malignes certaines à condi-

tion naturellement que les éléments cytologiques de la malignité soient fortement prononcés.

La lutte contre la négligence du médecin et du malade ne sera efficace que si l'on conjugue dans des examens systématiques : toucher vaginal, spéculum, test de SCHILLER, colposcopie, biopsie et surtout cytologie.

Certes, le test de PAPANICOLAOU demande une grande expérience, mais, comme l'écrit ANTOINE : « Un bon diagnostic sera toujours basé sur une riche expérience ».

LES FROTTIS ET LE PROBLÈME SOCIAL DU CANCER

Dans tous les pays du monde, on se préoccupe déjà depuis plusieurs années du problème social que pose le cancer. Partout, des ligues et des associations se sont créées pour essayer de lutter efficacement contre son extension et ses ravages.

Dans ce domaine, le cancer du tractus génital de la femme, occupe une place de choix, non seulement parce qu'il est très fréquent, mais parce qu'il est trop souvent méconnu.

D'après la statistique de l'organisation mondiale de la santé de 1948, sur 100 femmes atteintes de cancer du col, qui viennent en traitement, douze sont encore opérables; 33 sont à la limite de l'opérabilité et 55 sont absolument inopérables.

MORICARD, dans une communication du 9 janvier 1950, rappelle que le cancer du col est le cancer le plus fréquent chez la femme aux Etats-Unis et que ce cancer est devenu une maladie sociale contre laquelle lutte le Gouvernement des Etats-Unis en mettant à la disposition des moyens financiers supérieurs à ceux dont nous pouvons disposer en France.

En effet, P.-A. YOUNGE, A. HERTIG et D. AMSTRONG, dans une étude de 135 cas de cancers in-situ au *Free Hospital for Women* note que 20 cas ont évolué vers le cancer invasif et que 85 % de ces lésions peuvent guérir par simple cautérisation. Pour eux, la fréquence du cancer représente 1,2 % des examens systématiques pour un âge moyen de trente-huit ans.

EWING, en 1931, dans une grande statistique, avait déjà trouvé que le chiffre des guérisons avec une survie de cinq ans, atteignait à peine 10 % du nombre total des cancers utérins et il estimait que, dans des conditions idéales, ce chiffre pouvait être de 40 %.

Il ne semble pas qu'en Europe le problème soit sensiblement différent.

RUST, en 1946, a calculé que parmi les cancers utérins admis à la clinique de Bâle, dans les années 1942 et 1944, plus de 70 % étaient inopérables.

AMANT et KOENIG, dans une étude spécialement orientée sur les moyens sociaux de dépister les cancers de l'utérus, notent que le cancer utérin est reconnu trop tard. 50 % viennent consulter à un stade où les traitements chirurgicaux sont impuissants et le radium donne un nombre infime de guérisons.

L'explication, selon RUST, de ces résultats décevants, réside essentiellement en deux points importants :

1° Les malades consultent tardivement;

2° Le médecin n'a pas établi le diagnostic à temps où, à la suite d'une seule biopsie négative, a rassuré prématurément la malade.

TODD (1941) estime, en effet, que les chances de guérison décroissent après apparition des premiers signes cliniques de 3,34 % par semaine.

C'est pourquoi, AMANT et KOENIG proposent les remèdes suivants :

1° Amélioration des techniques des médecins, sages-femmes, etc.;

2° Examen périodique possible et efficace permettant de saisir le cancer au début avant l'apparition des symptômes fonctionnels;

3° Dépistage précoce confié à des centres d'action contre le cancer. Centres de dépistage abondants avec consultations multiples, sous la direction et le contrôle de Centres de traitement bien outillés.

Le premier remède est incontestablement du ressort de l'enseignement médical et particulièrement des cours de perfectionnement. Nous pensons toutefois que chaque praticien, et surtout le gynécologue, devrait être capable de faire un prélèvement cytologique.

Nous allons essayer d'envisager comment les frottis vaginaux ont un rôle prépondérant à jouer dans les deux autres solutions proposées.

En ce qui concerne tout d'abord les examens périodiques permettant un dépistage précoce, la méthode de PAPANICOLAOU, grâce à tous les avantages précédemment énumérés, nous semble particulièrement adaptée. D'ailleurs, comme l'a écrit PUNDEL, « elle a été spécialement créée comme moyen de dépistage systématique précoce du cancer et non dans l'intention de remplacer la biopsie ».

Il est bien évident que la thérapeutique cancéreuse, à moins de découverte nouvelle et nous savons avec quel acharnement les savants modernes s'y consacrent, est arrivée au maximum de rendement de ses moyens actuels. La seule possibilité d'amélioration réside dans la précocité du diagnostic. Et c'est ce qui permet à NETTER de dire que « l'espoir de posséder une méthode de dépistage pour soupçonner le cancer à son stade pré-clinique et vérifier ce soupçon par biopsie s'est enfin matérialisé. Là où des Centres de dépistage bien montés se sont organisés, ces Centres ont même permis de pousser plus loin l'étude et de remonter au stade tout initial du cancer : celui où il n'a pas effondré la basale, encore appelé état de cancer in-situ ou de cancer intra-épithélial ».

En effet, selon NETTER, l'observation des stades initiaux du cancer amène à reviser nos idées sur la durée d'évolution de la maladie. Il semble bien que certains d'entre eux évoluent pendant cinq ans, dix ans et plus avant de se manifester cliniquement; lorsqu'ils le font, ils en sont déjà aux stades ultimes et il n'est guère étonnant que le pronostic qui s'y attache soit alors et souvent désastreux. Quelques cas privilégiés permettent d'illustrer cette opinion que viennent confirmer les statistiques américaines comparées sur l'âge moyen du cancer utérin détecté par les anciennes et nouvelles méthodes. SMITH, STEVENSON, PUND et YOUNG rapportent 12 cas qui ont mis entre 6 et 8 ans pour évoluer au stade de cancer invasif. Ces résultats montrent l'intérêt qui s'attache au dépistage systématique précoce du cancer. Or, ce dépistage est réalisé au mieux

par la méthode des frottis vaginaux qui doit prendre une des premières places dans la prophylaxie de la mortalité cancéreuse.

Mais ce dépistage précoce, pour prendre toute sa valeur doit être systématique.

Les américains ont déjà une organisation complète et rationnelle qui porte ses fruits. Selon MEIGS, la méthode est utilisée dans la plupart des hôpitaux des Etats-Unis; il la pratique lui-même avec succès grâce à sa simplicité et à son efficacité.

JONES et W. ROSS CAMERON publient une statistique allant de novembre 1946 à mai 1949, relative au dépistage systématique par la *Société du Cancer du Maryland*. 8.152 personnes furent examinées dans 23 Centres d'examens fonctionnant comme centres de dépistage et comme centres d'examen systématique de santé. 53 % furent reconnues bien portantes, 46 porteuses de cancers, soit 0,5 %. Enfin, 46,5 % de malades porteuses d'affections nécessitant des soins médicaux. Enfin, une surveillance ultérieure a permis de retrouver 14 cas de cancer sur 3.299 sujets revus.

En Europe aussi, cette conception se développe peu à peu.

En Suisse, H. DE WATTEVILLE (1949) se propose de faire un contrôle systématique chez toutes les malades hospitalisées âgées de plus de trente-cinq ans pendant leur séjour à l'hôpital cantonal de Genève.

En France, la plupart des auteurs sont partisans du dépistage systématique. ASCHEIM souligne qu'on devrait pratiquer systématiquement un frottis avant toute intervention gynécologique pour ne pas méconnaître un cancer latent.

Dans notre pays, où la médecine sociale prend de plus en plus l'ampleur où les jeunes, les étudiants, les ouvriers, les employés, sont soumis à des visites systématiques obligatoires dépendant d'une législation très importante, où les Centres de dépistage antituberculeux et antivénériens sont de plus en plus nombreux, on se demande pourquoi, comme à l'étranger, on n'envisage pas de fonder, ou même d'associer des Centres de dépistage, anticancéreux basés sur le cyto-diagnostic. NETTER constate qu'à l'étranger on a envisagé de tels Centres qui peu-

vent sans aucun doute rendre des services si l'on possède des cytologistes entraînés et si l'on peut diriger les malades vers d'autres Centres mettant en œuvre tous les moyens cliniques de diagnostic.

Il faut deux ans pour former des radiologues entraînés, il faut plusieurs mois pour préparer des sérologistes et des histologistes compétents; nous ne voyons pas de difficultés matérielles supplémentaires considérables à enseigner à ces derniers la morphologie cellulaire normale et pathologique parallèlement à la morphologie tissulaire. Les Américains ont déjà plusieurs centres de formation de cytologistes.

BECLERE (1949) et BESIMENSKY proposent l'organisation suivante :

1° Dépister le cancer sur les femmes supposées saines, comme il est pratiqué au *Memorial Hospital de New York*;

- a) on examinera systématiquement toutes les femmes qui viennent consulter pour quoi que ce soit;
- b) on examinera systématiquement toutes les ouvrières des usines et des administrations;

2° Contrôler les femmes traitées et dépister les récidives.

L'ensemble de ces opérations est réalisé par les frottis intra-cervicaux suivant la méthode d'AYRE. La découverte de cellules suspectes fait classer la femme dans la catégorie de : « malades suspectes de cancer du col ou de l'utérus ». Elle est adressée alors à un Centre de traitement où un spécialiste éliminera ou confirmera le diagnostic par biopsie.

De tels essais ont été tentés dans plusieurs services hospitaliers parisiens et ont donné des résultats appréciables.

NETTER a installé, grâce à l'aide matérielle de l'Institut National d'Hygiène et de la Sécurité Sociale, un centre de dépistage systématique à la Consultation de Gynécologie de l'Hôpital Lariboisière.

VARANGOT a essayé d'appliquer la technique cytologique dans le cadre de sa consultation de Gynécologie grâce à la bienveillante sollicitude témoignée par le Docteur LECLAINCHE, Directeur Général de l'Assistance Publique, qui a permis d'obtenir le personnel et les crédits nécessaires.

On objectera qu'une telle pratique entraîne la création de centres de dépistage et leur organisation.

MAUREL et DELETTA signalent qu'en Amérique la méthode cytologique devient un des procédés essentiels des Centres de dépistage qui sont de plus en plus nombreux aux Etats-Unis : 200 en mars 1948. Le diagnostic est très précoce s'il s'agit d'examens en série.

La technique a également été adoptée par différents laboratoires d'Etat en Amérique comme le *Massachusetts State Cancer Central Laboratory* (PATRICELLI, 1946).

Mais il semble qu'il y ait, en dehors d'une organisation spécialement adaptée au dépistage anti-cancéreux, ce qui risque d'entraîner des créations beaucoup trop considérables, la possibilité d'intégrer cette innovation dans le cadre des dépistages systématiques déjà établis.

JONES et ROSS CAMERON (1950) dans une publication récente, estiment à 1 % la proportion du cancer découvert par les Centres américains anti-cancéreux du Maryland. Ils insistent également sur leur activité générale et leur influence médicale et sociale et concluent en disant :

- 1° Les Centres doivent être considérés comme des Centres de démonstration d'examen de santé plutôt que comme de simples Centres de dépistage de cancer;
- 2° Les résultats obtenus ont démontré que sur un grand nombre de personnes présumées bien portantes, il en existe un nombre significatif porteur de cancer au début ou d'autres affections qui nécessitent un traitement médical urgent;
- 3° Les Centres fonctionnent uniquement comme Centres de diagnostic et non comme Centres de traitement.

En effet, nous ne voyons aucune difficulté ni aucun frais supplémentaires à faire effectuer, soit par le médecin chargé du Dispensaire anti-tuberculeux ou anti-vénérien, soit par le médecin d'usine, soit par le médecin chargé des examens de santé, un frottis cervical et une lame qui sera ensuite envoyée à un Centre spécialisé, en même temps que les autres examens de laboratoire.

La seule création un peu importante serait donc la création de Laboratoire spéciaux cytologiques annexés aux grands Centres cliniques et anti-cancéreux tels Villejuif et dirigés par des cytologistes expérimentés; ces laboratoires seraient à la disposition des praticiens et des Centres de dépistage.

Ce problème serait d'ailleurs immédiatement et considérablement simplifié si les Chefs de laboratoire et les histologistes attachés étaient aussi des cytologistes et savaient interpréter correctement les lames.

Certes, de nombreux auteurs ont objecté que le nombre de cancers asymptomatiques dépistés de cette manière est trop réduit pour compenser les frais et le travail immense qu'un tel dépistage systématique nécessiterait. Nous n'en voulons comme exemple que les discussions contradictoires qui ont divisé la Société Française de Gynécologie sur ce sujet. On a en effet beaucoup épilogué sur la question du prix de revient d'un diagnostic de cancer par les frottis vaginaux. Nous n'avons nous-mêmes aucune expérience de cette question et nous nous en remettons à l'avis de ceux qui l'ont déjà mise en pratique courante.

MORICARD déclarait à la *Société de Gynécologie de Paris* le 3 juillet 1950 : « La méthode des frottis vaginaux ne mérite pas l'intérêt qu'elle a suscité dans la détection des cancers utérins; les méthodes classiques d'investigation gynécologique, qui ont fait notoirement leurs preuves, ont un rendement très supérieur sur le plan social; aussi, ne faut-il pas abandonner ces méthodes pour un procédé délicat et incertain et, techniquement, extrêmement coûteux s'il est exécuté correctement. Tout le monde sait ici, que tous les spécialistes américains et français de l'étude des frottis vaginaux ont finalement reconnu que seul l'examen anatomo-pathologique d'une biopsie permet avec certitude le diagnostic du cancer. Aussi, est-il urgent de ne pas laisser égarer l'esprit des pouvoirs publics sur la méthode des frottis vaginaux. Si les autorités de l'Assistance Publique et de la Sécurité Sociale ne sont pas prévenus, on aboutira à des dépenses tout à fait hors de proportion avec les résultats positifs qui sont à espérer. Il me semble impossible d'admettre en principe une dépense de 200.000 frs de

frais de laborantine pour réaliser le dépistage d'un cancer du col par l'examen systématique des frottis vaginaux. Un examen au spéculum avec coloration systématique du col au lugol, suivi ou non d'une biopsie en bonne place, avec ou sans lipiodol, suivant la présence ou l'absence de troubles fonctionnels, permettrait de dépister pour des frais dix à cent fois moindres des cancers tout à fait au début, de porter ou d'appliquer un diagnostic avec certitude et un traitement chirurgical rationnel qui, après ablation de la lésion, est très habituellement suivi de guérison. Il y a en gynécologie des problèmes plus importants et plus urgents que de dépister par frottis vaginal des cancers asymptomatiques dont l'évolution maligne n'est d'ailleurs pas toujours certaine ».

Madame LABORDE partage elle aussi cet avis en soulignant le prix de revient élevé des consultations de dépistage.

Certes, M. MORICARD, histologiste extrêmement distingué considère, semble-t-il, les frottis vaginaux comme des ennemis irréductibles de la biopsie, ce qui, comme nous l'avons dit plus haut, est à l'opposé de l'esprit de la méthode. D'autre part, il ne semble pas que sur 100 femmes examinées systématiquement, un examen au spéculum avec test de Schiller, biopsie et accessoirement lipiodol, entraînent des frais beaucoup moins considérables; encore faut-il, comme le dit le Professeur VARANGOT, que la biopsie soit faite « en bonne place ».

Mais il semble surtout que les auteurs n'envisagent pas le problème sous le même angle et AMELINE fait observer justement que, quel que soit le prix de revient de la méthode, il faut le rapporter au nombre des cancers ainsi dépistés et qu'il apparaîtra beaucoup moins élevé.

C'est également ce que paraissent démontrer les communications de NETTER et VARANGOT.

Pour NETTER, « si l'on compte tous les cancers diagnostiqués, le prix de revient n'est pas considérable : 18.000 frs environ. Si l'on ne compte que les cancers non suspects et vraiment dépistés par la méthode, on arrive au chiffre de 106.000;; mais il faut noter que la consultation est loin de fonctionner à plein rendement. Il serait possible d'examiner

environ deux fois plus de lames, de sorte que nous estimons que le dépistage d'un cancer pourrait ne revenir qu'à 50.000 frs environ. Ce chiffre est nettement inférieur au chiffre jusque-là avancé par la plupart des auteurs ».

Il est certes possible que la coloration des frottis au May-Grünwald-Giemsa, beaucoup moins précise et sûre, mais plus facile à exécuter que la coloration de PAPANICOLAOU plus coûteuse et plus longue, abaisse, pour une part, le prix de revient.

VARANGOT, en réponse aux commentaires de MORICARD, apporte les précisions budgétaires données par la Sécurité Sociale dans le cadre des hospitalisations : « Un épithélioma du corps utérin diagnostiqué trop tard et que l'on traitera tout de même sans espoir de succès, coûte 610.000 frs à la Sécurité Sociale et je ne parle pas du prétium-doloris. Le cancer dépisté à son tout début, traité et guéri revient à 310.000 frs et dans ce prix la détection par frottis coûte 80.000 frs. Il ne paraît pas impossible d'admettre le principe de consacrer 80.000 frs et non 200.000 frs à dépister un cancer que l'on guérira pratiquement à coup sûr ».

Et VARANGOT termine en disant avec juste raison :

« Ce serait faire le procès de tous les examens systématiques de dépistage que de ne considérer que le coût d'un seul examen positif, sans tenir compte des avantages thérapeutiques qu'il permet d'espérer.

Le dépistage de la tuberculose pulmonaire par la radiographie systématique amène aussi à dépenser beaucoup d'argent pour chaque cas positif décelé. Est-ce une raison pour s'en tenir à la percussion du thorax, à l'auscultation ou à la recherche du B.K. dans les crachats, techniques qui ont permis à elles seules, dans le passé de déceler un bon nombre de tuberculoses. Ce n'est pas égarer l'esprit de l'Assistance Publique et de la Sécurité Sociale que d'insister auprès d'elles sur l'intérêt de la technique des frottis qui permettra, en les traitant tôt, de guérir un certain nombre de cancers, tout en faisant au bout du compte, réaliser des économies à ces Administrations ».

D'ailleurs, les statistiques de PAPANICOLAOU, MEIGS, SKAAPIER, MC SWEENEY, JONES, GATES, KRAUSHAAR mettent en évidence que les cancers insoupçonnés, diagnostiqués en premier lieu par les frottis seuls, s'élèvent à 171 sur 21.431 femmes examinées, soit 7,9 ‰; ce qui est suffisant pour justifier le dépistage systématique et l'utilisation de la cytologie en pratique courante.

Et nous ne saurions mieux conclure cet exposé sur le problème social du cancer génital de la femme qu'en écrivant avec PUNDEL que, sur le plan humain, même si l'on ne pouvait dépister sur 1.000 femmes que 4 cancers insoupçonnés qui pourraient être opérés ainsi au stade débutant, donc avec une chance de guérison de presque 100 ‰, la vie de quatre femmes équivaut bien à quelques milliers de francs et à un mois de travail de laboratoire.

ATTITUDE THÉRAPEUTIQUE ET OBSERVATIONS

A la lumière de l'étude précédente, nous allons essayer d'établir la conduite à tenir dictée par l'utilisation de la cytologie dans le diagnostic du cancer du corps utérin. Nous l'illustrerons par quelques observations prises parmi les malades du Service du Professeur FUNCK-BRENTANO à la Clinique Gynécologique de l'Hôpital Broca et de la Consultation personnelle du Docteur DALSACE.

Tout d'abord, nous tenons à préciser que malgré les publications récentes comportant une cytologie positive et après intervention, une histologie de la pièce opératoire positive, ceci malgré plusieurs biopsies négatives (PAPANICOLAOU, MEIGS, AYRE, PUNDEL) l'opération, après des frottis positifs, ne doit en général, être décidée qu'après confirmation par des examens complémentaires.

I. — EN CAS DE FROTTIS SUSPECT CLASSE III

La malade est mise en observation avec un traitement anti-infectieux si elle présente une cervicite ou un traitement hormonal si elle est ménopausée.

Les frottis sont répétés à huit jours d'intervalle et les examens complémentaires ne sont mis en jeu que si ils passent en classe IV ou en classe V.

OBSERVATION N° I

Madame G..., quarante-cinq ans, femme de ménage, vient consulter dans le service de gynécologie du Professeur FUNCK-BRENTANO, à l'hôpital Broca, le 12 décembre 1950, pour métrorragie en octobre et pertes blanches.

ANTÉCÉDENTS.

Un accouchement normal en 1923, d'une fille.

La malade est réglée tous les vingt-huit jours et ses règles durent cinq jours. La dernière règles sont du 3 décembre 1950.

Le 12 décembre 1950 :

Interrogatoire :

La malade précise qu'il s'agit de métrorragies peu abondantes, indolores, non provoquées, séro-sanglantes, accompagnées de leucorrhées permanentes.

Examen (Docteur PALISSE) :

Le col est sain.

L'utérus est rétroversé et fibromateux.

Les annexes sont normales.

Frottis :

Nombreuses cellules et placards endo-cervicaux volumineux avec cellules à gros noyaux. Il s'agit d'un polype probable.

C'est un frottis classe III à refaire dans huit jours.

Le 19 décembre 1950 :

Frottis :

Il s'agit d'un frottis classe V contenant de nombreuses cellules anormales du type épithélioma glandulaire.

Hystérographie :

Montre un col s'injectant bien avec une légère encoche sur le bord droit de l'isthme. On remarque en outre une nette irrégularité du fond utérin.

Le 3 janvier 1951 :

Curetage biopsique qui montre un épithélioma très probable. On remarque de nombreuses irrégularités nucléaires, des mitoses pluripolaires et une disparition du glycogène nette dans une zone limitée.

Le 26 janvier 1951 :

Opération. — Le Professeur FUNCK-BRENTANO procède à une hystérectomie totale élargie. La pièce examinée histologiquement au laboratoire révèle un épithélioma endocervical net.

II. — SI LES FROTTIS SONT DE LA CLASSE IV

Le diagnostic du cancer sera dans la majorité des cas confirmé par biopsie et coupes en série ou radiographie lipiodolée avant toute intervention. Le contrôle définitif de la lésion sera établi par l'examen histo-pathologique de la pièce opératoire. Les deux observations suivantes confirment cette habitude.

OBSERVATION N° II

Madame de G..., soixante-deux ans, vient consulter le Docteur DALSACE le 29 novembre 1950 pour une douleur abdominale du côté droit. La malade présente les antécédents obstétricaux suivants :

ANTÉCÉDENTS :

Un enfant, deux fausses-couches, puis deux enfants, puis deux nouvelles fausses-couches et enfin un dernier enfant. Elle a été ménopausée à cinquante ans.

La douleur est apparue au mois d'août 1950 au cours d'un voyage en automobile avec une sensation de rupture interne. Un examen pratiqué alors par le chirurgien de Saint-Brieuc est resté négatif.

EXAMEN.

A l'examen du 29 novembre 1950, le Docteur DALSACE s'oriente vers une cause gynécologique. Une radio du rein sans préparation ne révèle

rien d'anormal sinon des troubles de la colonne vertébrale, scoliose à concavité droite avec signes de rhumatisme et calcification du disque L5-S1 et de l'aorte abdominale.

Le toucher montre un utérus parfaitement normal en antéversion mobile sans aucune atteinte annexielle.

Au spéculum le col est sain, le vagin normal.

Le B.W. est négatif.

Le 8 décembre 1950 :

La malade revient consulter signalant l'apparition deux jours avant d'une petite traînée sanguine sur son linge.

A l'examen, le porte-coton ramène un peu de sérosité brune. Le Docteur DALSACE fait un frottis vaginal.

Le 9 décembre 1950 :

Le Docteur DE BRUX repère d'assez nombreuses cellules suspectes — frottis classe IV.

Le 11 décembre 1950 :

Une radio-lipiodol confirme le diagnostic, montrant une image typique de néoplasme du corps.

Le 15 décembre 1950 :

Le Professeur FUNCK-BRENTANO procède à l'hystérectomie totale sans conservation des annexes et l'examen histiologique de la pièce montre un épithélioma glandulaire de type papillaire et sécrétant envahissant le myomètre (Docteur DE BRUX).

Le 23 décembre 1950 :

La malade sort guérie de la clinique.

OBSERVATION N° III

Madame D..., quarante-deux ans, est envoyée dans le service du Professeur FUNCK-BRENTANO, à l'hôpital Broca, par le Docteur BASCH, le 23 novembre 1950 pour trouble des règles.

ANTÉCÉDENTS.

La malade a été réglée à quatorze ans.

Premier rapport à trente-neuf ans.

Pas de grossesse ni de fausses-couches.

Pertes blanches depuis la puberté.

En 1940 :

La malade a eu un arrêt de règles qui a duré jusqu'en 1942 avec persistance de la leucorrhée.

En 1942 :

Un traitement hormonal provoque la réapparition des règles qui sont abondantes huit jours.

EXAMEN.

A la date de l'examen, les règles durent quinze jours, douloureuses, sans caillots; abondantes pendant cinq jours, elles diminuent pendant les dix jours suivants.

A l'examen au spéculum : vagin normal; ulcération exocervicale ne saignant pas et métrite scléro-kystique miliaire.

A toucher vaginal : le corps utérin est antéfléchi. Le corps est rond, régulier, dur, pas très gros, pas très mobile. Le paramètre gauche semble épaissi dans la partie latéro-utérine.

Le 23 novembre 1950 :

On procède à un frottis cervical qui montre des cellules suspectes. Frottis classe IV.

Le 27 novembre 1950 :

On pratique une biopsie de l'endocol et de l'exocol.

Le fragment d'exocol montre des glandes extrêmement ramifiées remplies d'une abondante sécrétion muqueuse. Certaines de ces glandes sont dilatées et forment des kystes, le stroma montre une réaction inflammatoire peu marquée; un fragment d'épithélium malpighien ne montre pas d'anomalies.

Le fragment d'endocol montre de très nombreuses formations glandulaires d'aspect anarchique. Les glandes sont tassées les unes contre les autres sans interpositions de tissu conjonctif. Elles sont constituées de cellules stratifiées avec monstruosité cellulaires et de nombreuses mitoses.

Epithélioma cylindrique du corps.

Le 9 décembre 1950 :

Une hystérographie est pratiquée qui confirme le diagnostic cytologique et histiologique.

Le Professeur FUNCK-BRENTANO fait entrer la malade dans le service pour hystérectomie.

OBSERVATION N° IV

Communiquée par Madame le Docteur SCHRAMEK

Madame N..., soixante ans, vient consulter pour de petites hémorragies le 19 janvier 1951.

La malade ne présente aucun antécédent pathologique important.

EXAMEN.

Le 19 janvier 1951, au spéculum, un col d'apparence normale mais présentant un petit polype.

Au toucher vaginal, utérus et annexes normaux.

FROTTIS VAGINAL (le 19 janvier 1951).

Montre la présence d'assez nombreux éléments atypiques d'origine cervicale avec anisocytose et anisonucléose.

Il serait indiqué de pratiquer une biopsie de l'endocol (Docteur P. FEYEL).

BIOPSIE (pratiquée le 12 janvier 1951).

Tous les fragments proviennent d'un épithélioma certain. Variété épidermoïde d'origine endo-cervicale probable, avec prédominance de cellules peu différenciées et de mitoses nombreuses (Docteur G. GRICOUROFF).

TRAITEMENT.

La malade est soignée par curiethérapie et l'évolution se poursuit favorablement.

L'observation suivante met en évidence la prudence avec laquelle il faut intervenir et l'importance de l'épreuve des œstrogènes chez les femmes ménopausées suspectes de cancer du corps ou de l'endo-col.

OBSERVATION N° V

Madame W..., cinquante et un ans, consulte le Docteur DALSACE le 2 janvier 1950 pour des pertes vaginales jaunâtres s'accompagnant d'un état dépressif.

Ses antécédents sont assez chargés. La malade a consulté le Docteur DALSACE la première fois en 1931, pour stérilité secondaire après un accouchement normal en 1925. Après traitement, elle accouche d'un fils en janvier 1932. Cet accouchement entraîne une rupture périnéale avec cystocèle et rectocèle, puis une métrite accompagnée d'irrégularité menstruelle à type d'hyperménorrhée.

— En 1938, une cystite se déclare peu avant le départ de la malade pour l'Amérique.

— En 1945, elle est opérée à New-York par le Professeur RUBIN qui procède à une hystérectomie subtotale sans conservation des annexes pour fibrome.

— En 1947, nouvelle intervention pour adénofibromatose bénigne du sein gauche.

A l'examen, le col restant est parfait, très mobile. Le Docteur DALSACE fait effectuer un frottis cervical.

Le 4 janvier 1951 (Docteur DE BRUX). — L'examen du frottis cervical révèle la présence de très nombreuses cellules à noyau volumineux hyperchromatique et mitotique et à cytoplasme kératinisé. Frottis classe IV, épithélioma spino-cellulaire vraisemblable.

Le 9 janvier 1951, le Docteur DALSACE effectue un nouveau frottis endo-cervical et un curetage biopsique de l'endo-col.

— Le frottis cervical montre alors des cellules endocervicales pratiquement normales et réparties dans un exsudat fibrineux.

— Le curetage biopsique lui met en évidence un fragment d'épithélium malpighien particulièrement intéressant, car il montre une muqueuse atrophique comportant quatre couches de cellules. Celles-ci sont constituées par un volumineux noyau chromatophile parfois irrégulier, rarement mitotique, et un cytoplasme légèrement basophile.

Ces images sont l'expression anatomique d'une ménopause atrophique expliquant la réaction « faussement positive » donnée par les frottis; l'aspect cellulaire des frottis disparaîtra avec l'administration d'œstrogène.

Voici une observation très intéressante montrant l'importance de la méthode cytologique pour trancher les cas douteux où les examens classiques : biopsie et hystérographie sont divergents.

OBSERVATION N° VI

Madame D..., cinquante-deux ans, sans profession, consulte le Docteur DALSACE, le 12 mars 1951, pour des métrorragies et des ménorragies qui durent depuis un an chaque mois.

Depuis un mois, la malade se plaint de pertes continues et abondantes.

ANTÉCÉDENTS.

Aucun antécédent d'accidents génitaux avant l'année précédente : règles normales.

Premières règles à quatorze ans.

Trois enfants après accouchements normaux.

EXAMEN (par le Docteur DALSACE).

Au spéculum, le col est sain et normal.

Au toucher vaginal : le corps utérin est un peu gros; les annexes ne sont pas perçues.

On prescrit un traitement médical anti-hémorragique, un frottis vaginal et une biopsie.

FROTTIS VAGINAL (15 mars 1951).

Frottis classe II. Cellules endométriales à gros noyaux; pas d'irrégularités nucléaires ni chromatiniennes; pas de cellules suspectes.

BIOPSIE.

Avec curetage de l'endomètre le 23 mars 1951.

Met en évidence un aspect très net d'hyperplasie glandulo-kystique.

HYSTÉRO-SALPINGOGRAPHIE (le 31 mars 1951).

Elle montre un aspect nuageux de tout l'utérus sans passage tubaire bilatéral.

L'architecture interne de toute la muqueuse utérine est complètement transformée avec multiples images de lacunes. Cet aspect lacunaire et nuageux évoque d'une façon frappante l'idée d'un néoplasme total du corps utérin et fait décider l'intervention.

Le 6 avril 1951 :

Hystérectomie totale avec ablation des annexes est effectuée par le Docteur ROBERT dans le service du Professeur FUNCK-BRENTANO à l'hôpital Broca.

L'étude de la pièce opératoire donne microscopiquement, après coupes en série, un aspect d'hyperplasie glandulo-kystique de la muqueuse qui est totalement dépourvue de toute zone néoplasique.

III. — FROTTIS CLASSES IV ET V ET MALADES AGEES

Lorsque le frottis renferme de nombreuses cellules cancéreuses avec signes cliniques nets de suspicion ou lorsque la biopsie est impossible (interposition utérine, rétrécissement vaginal) et s'il s'agit dans les deux cas d'une femme déjà âgée, l'opération peut être décidée sur le vu des seuls frottis (NETTER et PUNDEL). En voici deux exemples :

OBSERVATION N° VII

Madame B..., soixante-douze ans, vendeuse, vient consulter dans le service du Professeur FUNCK-BRENTANO pour métrorragie ayant duré vingt-quatre heures, apparue le 14 janvier 1951 depuis une injection de stérandryl (25 mgr.) faite le 12 janvier 1951.

· ANTÉCÉDENTS.

Dans les antécédents, on relève, après une puberté à treize ans, un accouchement normal en 1925, jamais de fausses-couches et des règles régulières. Toutefois, *en* 1925, la malade a présenté des métrorragies abondantes avec caillots, dues à un fibrome diagnostiqué et traité par le Docteur BÉCLÈRE en quinze séances de rayons X.

A la suite du traitement, la malade a été ménopausée.

EXAMEN.

Le 19 janvier 1951 :

La malade se plaint de leucorrhées qui durent depuis quatre mois. Le toucher associé au palper abdominal montre un vagin infundibuliforme, ne permettant pas l'accès sur le col, et une masse abdominale remontant de deux travers de doigt au-dessus de l'ombilic.

On procède à un frottis vaginal.

Le 21 janvier 1951 :

La réponse est la suivante : frottis classe V à type épithélioma glandulaire du corps.

L'hystérogaphie et la biopsie étant pratiquement impossibles à cause du diaphragme vaginal, on décide l'hystérectomie totale sur la seule indication du frottis.

Le 2 février 1951 :

La malade est opérée et l'examen histologique post-opératoire confirme le diagnostic.

OBSERVATION N° VIII

Madame R..., soixante ans, vient consulter le Docteur DALSACE le 8 décembre 1950 pour métrorragies peu abondantes et intermittentes s'accompagnant de douleurs dans les deux fosses iliaques et d'une légère fièvre vespérale.

ANTÉCÉDENTS.

Rhumatisme sciatique.

Il s'agit d'une femme obèse qui a été traitée au cycladiène en juillet, un mois avant le début des métrorragies qui datent d'août 1950.

Il n'y a pas eu de nouveau traitement hormonal depuis.

La malade est ménopausée depuis dix ans.

EXAMEN.

L'examen au spéculum montre un vagin infundibuliforme sans induration spéciale, au fond duquel on trouve un col en régression sénile et une exulcération de la partie droite du fond du vagin.

Le toucher montre un utérus atrophique petit, mobile et fait saigner le vagin.

Le 16 décembre 1950 :

Le Docteur TAILHFER consulté fait effectuer par le Docteur FEYEL un frottis vaginal qui montre la présence de nombreuses cellules isolées, mais surtout en placards présentant les caractères des éléments des épithéliomas cylindriques. Frottis classe IV.

Le 18 janvier 1951 :

Le Docteur TAILHFER procède à l'hystérectomie totale avec castration, révélant un utérus qui est macroscopiquement peu significatif. Mais l'examen histologique, par le Docteur FEYEL, de la muqueuse endométriale du fond utérin, révèle l'examen d'une forte hyperplasie glandulaire avec nombreux kystes particulièrement volumineux.

L'étude des tubes hyperplasiques montre qu'ils sont tapissés d'un épithélium polystratifié très irrégulier dont les noyaux sont bosselés et de tailles très inégales.

Ces images permettent de conclure qu'il s'agit ici d'une forme néoplasique en cours d'évolution.

IV. — EN CAS D'HYSTERECTOMIE POUR AFFECTIONS GENITALES QUELCONQUES

Il semble admis actuellement de ne pratiquer une hystérectomie subtotale qu'en cas de frottis négatifs. Des frottis suspects ou positifs semblent être l'indication d'une intervention plus large.

V. — PROBLEME SOCIAL

Mais trop souvent, ainsi que l'ont signalé NETTER et VARANGOT, on se heurte à la négligence et à la pusillanimité de la malade qui ignore ou veut ignorer sciemment la gravité de son état. Voici parmi beaucoup d'autres une de nos observations : où depuis le 3 janvier 1951, malgré un diagnostic positif, la malade est restée muette à plusieurs convocations.

OBSERVATION N° IX

Madame H..., cinquante et un ans, vient consulter le Docteur DALSACE, le 22 décembre 1950, pour métrorragies datant du 15 décembre 1950 et s'étant révélées le 7 décembre 1950.

ANTÉCÉDENTS.

La malade, réglée à treize ans, a eu deux enfants en 1922 et 1925 et a présenté de 1930 à 1934 des périodes de méno-métrorragies alternant avec des périodes normales. Ces méno-métrorragies de huit à quinze jours, résistantes aux anti-coagulants, ont nécessité deux curetages l'un en avril 1932 et l'autre en août 1934.

EXAMEN.

Le spéculum montre un vagin normal, mais une érosion du col.

Le test de Schiller est négatif.

L'érosion cervicale prend très bien le lugol.

Le col saigne facilement.

Au toucher, un gros utérus en anté-version avec un développement important de la corne droite.

Le 3 janvier 1951 :

Un frottis vaginal montre des cellules suspectes (épithélioma glandulaire possible), frottis positif classe IV.

CONCLUSIONS

Dans l'ensemble, il apparaît que l'étude de la cytologie des sécrétions cervicales est une méthode assez fidèle qui mérite d'être employée systématiquement dans le dépistage des cancers génitaux.

Tout le mérite de la découverte de la détection du cancer par les frottis vaginaux revient à G.-N. PAPANICOLAOU dont la ténacité, le labeur incessant, la continuité d'efforts sont dignes d'admiration et dont les magnifiques et patients travaux ont permis de mettre au point cette technique et de la faire rentrer dans le domaine des examens de laboratoires relativement aisés à réaliser (VARANGOT et NETTER).

La méthode a été perfectionnée par AYRE dont la technique de grattage cervical ou « biopsie de surface » combine à la sélectivité de la biopsie la simplicité du frottis. C'est à notre avis la méthode de diagnostic la plus sensible au stade le plus précoce du cancer et, comme l'écrit ANTOINE en 1950, il est certain que si nous voulons faire des progrès dans le diagnostic précoce du cancer, il nous faut reconnaître le stade pré-invasif.

Nul n'ignore la vogue dont elle jouit en Amérique, mais dans notre pays, la méthode a été accueillie avec un certain scepticisme. En effet, les planches du livre de PAPANICOLAOU riches en couleurs chatoyantes et pleines d'attraits, ont une valeur iconographique médiocre et le lecteur y est perdu. D'autre part et, malheureusement, si nous possédons une magnifique école d'anatomo-pathologistes, par contre la cytologie n'est pas étudiée ici comme elle devrait l'être, comme une

science à part; elle est une parente pauvre de l'anatomo-pathologie (NETTER, 1950).

Certes, elle est délicate et elle exige de la part de l'observateur des connaissances très approfondies de la cytologie et de l'histologie génitale de la femme.

Elle n'est pas d'une exactitude absolue, mais donne des résultats pratiques au moins égaux sinon supérieurs à ceux obtenus par la biopsie et la colposcopie.

L'exactitude de la méthode dépend essentiellement de l'expérience de l'examineur et réclame, pour avoir un maximum de rendement, une technique de prélèvement, fixation et coloration parfaites.

Son défaut le plus marquant est de ne pouvoir dépister que des cancers qui desquament; les autres sont les cas faussement négatifs.

Il peut y avoir dans certains cas, rares d'ailleurs, confusion de cellules bénignes atypiques avec des cellules cancéreuses : ce sont les cas faussement positifs.

Toutefois, entre les mains d'examineurs entraînés, le pourcentage d'erreur total est en moyenne de 2 %.

VARANGOT (1950) a écrit : « Le véritable avenir de la méthode réside dans le dépistage du cancer du col chez des malades asymptomatiques dans le cadre d'une consultation de médecine générale.

Nous ne pensons pas néanmoins que cette technique puisse être mise entre toutes les mains sans s'exposer à de graves méprises; la plus extrême prudence nous paraît être de rigueur avant de se lancer dans l'utilisation de cette technique.

Le frottis doit donc être considéré comme le moyen d'obtenir un signal d'alarme. Il doit décider la poursuite d'investigations complètes jusqu'à ce que le siège du néoplasme soit précisé. Si ces investigations sont négatives, on doit continuer à faire périodiquement des frottis et recommencer ultérieurement des biopsies. Mais, nous insistons encore, tant qu'on n'aura pas de preuves histologiques de l'existence d'un néoplasme, on ne mettra en œuvre aucun traitement médical.

L'avenir de la méthode des frottis nous paraît donc être surtout dans le dépistage systématique et précoce du cancer utérin; elle doit venir prendre sa place dans le cadre des examens de routine dont la médecine préventive a fait ses armes les plus efficaces. »

A notre avis, la méthode mérite en effet son emploi systématique dans les grands services de gynécologie, les centres de dépistage et dans l'enseignement donné aux jeunes médecins, surtout s'ils se spécialisent en gynécologie.

Nous n'en voulons pour preuve que la consécration officielle qui lui a été donnée au Congrès français de Gynécologie de La Baule, en 1950, sur le cancer de l'utérus. Après les rapports de Messieurs LABRY et DUROUX de Lyon et de Messieurs CHALNOT et LOUYOT sur les tendances actuelles de dépistage et de diagnostic du cancer de l'utérus, les conclusions adoptées ont été les suivantes : les méthodes de frottis vaginaux doivent être employées soit sous la forme originale de PAPANICOLAOU, soit sous une forme modifiée dans le genre de celle de DELLEPIANE de Turin (épreuve de l'écrasement).

Et, avec BESIMENSKY, nous achèverons par un vœu : celui de voir se former un nombre toujours croissant de cytologistes, afin que ce test se répande en pratique routinière commune tant comme test de dépistage à confirmer par d'autres méthodes, que comme test complémentaire de ces autres méthodes pour confirmation; nous espérons qu'il acquerra rapidement dans notre pays la confiance et le crédit qu'il mérite.

Ainsi peut-être un jour, ne verrons-nous plus nos efforts s'épuiser sur des cas incurables et le cancer saisi à son début pourra-t-il être détruit avec de sérieuses chances de guérison définitive. Tous les efforts doivent tendre dans la société moderne vers une organisation effective des moyens scientifiques et sociaux pouvant diminuer les funestes effets de cette lésion encore si meurtrière.

R. MEYER a dit :

« *Le praticien ne peut attendre et encore moins les malades.* »

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
FUNCK-BRENTANO

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- ABEL (S.). — Androgenic therapy in malignant disease of the female genitalia. (*Am. J. Obst. and Gyn.*, 1945, 49, 327.)
- AIMES (A.) et ESTOR (H.). — Adénome malin de l'utérus. (*Gyn. et Obst.*, 1947, 46, 377.)
- ANTOINE (T.). — Le diagnostic précoce du cancer du col. (*Bull. Soc. Belge de Gynéc.*, séance de février 1950; *Bull. Ass. Gyn. and Obst.*, 1950, t. 2, n° 2, p. 136.)
- ANGHELESCO (V.). — Observations relatives à l'armature chromosomique des cellules néoplasiques de l'homme. (*Associat. Française pour l'Etude du Cancer*, t. 35, 1948, p. 217.)
- ARON (M.). — Diagnostic biologique du cancer du col. (*Rev. Fr. Gynécol.*, mars 1937, t. 32, n° 3, 198.)
- ARZAC (J.-P.). — Valor de la citologia de descamacion vaginal en el diagnostico de la fisiologia ovarico y del cancer uterino. (*Gyn. y Obstetric de Mexico*, 1946, 2, 107.)
- ASHWORTH (C.-T.) et DIDDLE (A.-W.). — Anaplastic cervical epithelium. Relation to cervical carcinoma. (*South Oed. J.*, 1948, 41, 217.)
- AYRE (J.-E.). — A simple of teste for uterine cancer diagnosis. (*Canada M. A. J.*, 1944, 51, 17.)
- Vaginal and cervical cytology in uterine cancer diagnosis. (*Amer. J. Obstet. and Gynec.*, 1946, 51, 743.)
 - Select. cytology smear for diagnosis of cancer. (*Am. J. Obst. and Gyn.*, 1947, 53, 609.)
 - Cervical cytology in diagnosis of early cancer. (*J. A. M. A.*, 1948, 136, 513.)

- The vaginal smear « precancer » cell. studies. Using a modified technique. (*American J. Obst. and Gyn.*, 1949, 58, 1205.)
- Cytology and histology : deux méthodes complémentaires pour le diagnostic du cancer utérin. (*Presse Méd.*, 18 octobre 1950, 58, n° 65, 1144.)
- Diagnosis of preclinical cancer of the servix. (*J. A. M. A.*, 1948, 138, 11.)
- Diagnosis of uterin cancer by cytology. (*XIIIth Brit. Congress of Obstetric and Gyn.*, London, 1949.)
- AYRE (J.-E.), BAULD (W.-A.-G.) and KEARNS (P.-J.). — Test case to show value of cervical smear in uterin cancer diagnosis. (*Am. J. Obst. and Gyn.*, 1945, 50, 102.)
- AYRE (J.-E.), CHEVALIER (P.-M.), AYRE (W.-B.). — A comparative study of vaginal and cervical. (*J. Clin. Endocrin.*, 1947, 7, 749.)
- AYRE (J.-E.) and DAKIN (E.). — Cellular diagnosis of uterine cancer by centrifuge. (*Canada Med. A. J.*, 1945, 53, 63.)
- Cervical cytology teste in cancer diagnosis : glycerine technique for mailing. (*Canada Med. A. J.*, 1945, 54, 489.)
- AYRE (J.-E.). — (*American J. Obst. and Gyn.*, décembre 1949, 6, n° 58, 1205.)
- BABES (A.-A.). — Zur aetiologie der uterines Schleimhauthyperplasie. (*Arch. f. Gynäk.*, 1924, 122, 448.)
- Ueber die ovarielle uterusschleimhauthyperplasis. (*Zbl. f. Gynäk.*, 1927, 131, 45.)
- Uterusschleimhauthyperplasie, und ovarialesgeschwülste. (*Arch. f. Gynäk.*, 1927, 131, 45.)
- BÉCLÈRE (C.). — (*Communication C. R. Soc. Gyn.*, 30 octobre 1949, p. 178.)
- BESIMENSKI (C.-R.). — Les frottis vaginaux dans le diagnostic précoce du cancer du col de l'utérus. (*C. R. Soc. Fr. Gyn.*, novembre 1949, 191 et *Presse Méd.*, 14 janvier 1950, 58, n° 2.)
- BONNET (L.) et BULLIARD (H.). — La cancérisation des polypes. (*Ann. Anat. Path.*, 1930, 7, 1039.)

- Polype adénomateux du col utérin avec début de transformation cancéreuse. (*Soc. Obst. et Gynéc. de Paris*, 2 février 1931.)
- BOTELLA (Llusia J. y), MONTALVO, RUIZ (L.). — La coloration con el carbonato de plata en los frottis vaginales para el estudio del cancer uterino. (*Acta Endocrin. y Gyn. Hisp. Lus.*, 1949, 2, 81.)
- BOURG (R.). — La métaplasie dégénérative kystique ou M.D.K. chez la femme; sa signification. (*Gyn. et Obst.*, 1948, 47, 791.)
- BOURG (R.) et PUNDEL (P.). — Les frottis androgéniques. Test d'imprégnation hormonale dans le traitement des carcinomes génitaux et mammaires. (*Ann. d'Endocrin.*, 1949, 10.)
- BOURG (R.) et VAN DER ECKEN (A.). — Polypes bourgeonnants de la ménopause. (*Brux. Méd.*, 1949, 29, 661.)
- BOURG (R.), VAN NAENSEL (F.) et PUNDEL (P.). — Existe-t-il un pré-cancer du corps utérin ? (*Bull. Soc. R. Belge de Gyn.*, 1949; *Méd.*, 1950; *Brux. Méd.*, 1950; *Brux. Méd.*, 1950, 30, 23.)
- BOURG (R.). — Faux aspects lipiodolés dans le carcinome post-ménopausique en réalité endométriose. (*Soc. Roy. Belg. Gyn. et Obst.*, 7 mai 1949 et *Gyn. et Obst.*, t. 1, n° 4, 1949, p. 362.)
- BRET (J.), VASSY (S.) et NUOVO (V.). — Tumeur de la trompe et frottis vaginaux. (*Bull. Ass. Gyn. and Obst.*, 1950, t. 2, n° 4, p. 411.)
- BURCK (J.-C.), WILLIAMS (W.-L.) et CUNNINGHAM (R.-S.). — Experimental studies on the etiology of endometrial hyperplasia. (*Surg. Gyn. and Obst.*, 1931, 53, 338.)
- CARTER (B.) and JONES (C.-P.). — Study of vaginal flora in normal female. (*South Med. J.*, 1937, 30, 298.)
- CARTER (B.), THOMAS (W.-L.) et PARKER (R.-T.). — Adenocarcinoma of the cervix and of cervical stump. (*Americ. Obs. and Gyn.*, n° 1, vol. 57.)
- CARY (W.-H.). — A method of obtaining endometrial smears for study of their cellular content. (*Am. J. Obst. and Gyn.*, 1943, 46, 422.)
- CHALMOT, LABRY et DURAUX (Lyon). — Rapport au Congrès français de gynécol. de 1950. (*Presse Médicale*, 9 septembre 1950, 58, n° 55.)

- CHOME (E.). — Dystrophies acquises. Hyperplasie glandulo-kystique. (*Encyl. Méd. Chir. Gyn.*, 1938, 2^e édit., 135-138.)
- COMAN (D.-R.). — Decreased mutual adhesiveness a property of ceels from squamous cell carcinoma. (*J. Cancer Research*, 1944, 4, 625.)
- COX (J.-K.). — The value and accuracy of the vaginal smear in the diagnostic of uterine and cervical cancer. (*Texas Rep. Biol. and Med.*, 1948, 6, 77.)
- CRUICKSHANK (R.) et SHARMAN (A.). — The biology of the vagina in the human subject. (*J. Obst. and Gyn. Brit. Emp.*, 1934, 151, 190, part 1.)
- CUSMANO (L.). — Aspect nucléaire néoplasique dans les sécrétions vaginales par la coloration au carmin acétique. (*Quaderni di Clin. Obst. e Gyn.*, 1947, t. 2, p. 661.)
- Carologia del tessuto neoplastico epiteliale maligne; in nuclei in riposo. (*Tumori*, 1947, 21, 10.)
 - I diversi tipi di cellule e la loro distribuzione. (*Tumori*, 1947, 21, 107.)
 - I nuclei in divisione. (*Tumori*, 1947, 21, 178.)
 - Pelievo del secreto vaginale e tecnico microscopico per la studio della cromatine nelle cellule normali e patologiche delle vie genitali. (*Minerva Med.*, 1, 226.)
 - The significance of the nuclear structure in the vaginal secretion cells as a means for cancer diagnosis. (*Am. J. Obst. and Gyn.*)
- DELLEPIANE (G.). — Les recherches sur la structure du noyau appliquées au dagnostic des tumeurs. (*Gyn. et Obst.*, 1948, 47, 890.)
- DE MORAES (A.). — Problema de diagnostico precode du cancer du corpo e du colo uterino. (*Arg. de Clin. Gin. Universidade de Brasil*, 1948, 2, 71.)
- Corpocitologia. (*Act. Endocrin. e Gyn. Hisp. Lusit.*, 1949, 2, 145.)
- DE WATTEVILLE (H.). — Cellules cancéreuses dans les sécrétions vaginales. Démonstration du test de Papanicolaou. (*Schweiz. Med. Woch.*, 1949, 79, 553 et *Gyn. et Obst.*, t. 1, n° 5, 1949, p. 574.)

- DINET (Mme). — Les frottis vaginaux. (*Thèse de Paris*, 1949.)
- DO AMARAL (C.). — La colpocitologia nella diagnosi precoce del cancro genitale femminile. (*Arch. Ost. e Gin.*, 1948, 53, 325.)
- A colpocitologia no diagnostico precoce de cancer ginecologico. (*Ar. Brasil Gynec.*, 1948, 26, 296.)
- DUDGEON (L.-S.) et PATRICK (C.-V.). — New method for rapid microscopical diagnosis of tumors with account of 200 cases so examined. (*Brit. J. Surg.*, 1927, 15, 250.)
- DUDGEON (L.-S.) et WRIGLEY (C.-H.). — On demonstration of particles of malignant growth in sputum by means of wet-film method. (*J. Lar. Otol.*, 1935, 50, 752.)
- DUMONT (H.). — Diagnostic du cancer génital chez la femme par l'examen cytologique des frottis vaginaux. Conceptions actuelles. *C. R. Soc. Franç. Gyn.*, 1948, 18, 219.)
- FALCONER (B.). — Investigations into the uterine mucosa. IV pathologie and clinical classification of metropathia haemorrhagica. (*Acta Obst. and Gyn. Scand.*, 1947, 27, suppl. 5.)
- FERNANDEZ (A.-G.) et TEARE (S.-F.). — Nuevo metodo de tinclon en el citodiagnostico del cancer uterino. (*Bol. Soc. Child. Obst. y Gin.*, 1948.)
- FOOT (N.-C.). — The identification of tumor cells in sediments of serous effusions. (*Am. J. Pathol.*, 1937, 13, 1.)
- FOOTE (F.-W. Jr) et STEWART (F.-W.). — (*Cancer*, septembre 1948, 3, n° 4, 431-440.)
- FOOTE (F.-W.) et LI (K.). — Smear diagnosis of in situ carcinoma of the cervix. (*Am. J. Obst. and Gyn.*, 1948, 56, 335.)
- FRAENKEL (L.) et PAPANICOLAOU (G.-N.). — Growth, desquamation and involution of the vaginal epithelium of foetuses and children with a consideration of the related hormonal factors. (*Am. J. Anat.*, 1938, 62, 427.)
- FRANQUE (O. VON). — Das beginnende portio-kankröid und die Ausbreitungswege des Gebärmutterhalskrebses. (*Ztschr. f. Geburtsh.*, 1901, 44, 173.)

- Leukoplakie und präcanceröse veränderungen des plattenepithels.
(*Zbl. f. Gynäk.*, 1927, 51, 898.)
- FECH (H.-G.). — Adenocarcinoma of the ovary diagnosed by vaginal smear. (*Am. J. Obst. and Gyn.*, 1949, 57, 802.)
- FREMONT-SMITH (M.), GRAHAM (R.-M.), JANTZEN (L.-T.) and MEIGS (J.-V.). — The vaginal smear in the diagnosis of uterine cancer. (*J. Clin. Endocrin.*, 1945, 5, 40.)
- FREMONT-SMITH (M.), GRAHAM (R.-M.) and MEIGS (J.-W.). — (*J. Am. Med. Assoc.*, 16 octobre 1948; *Vincent Memorial Hospital*, 1942-1947.)
- GALVIN (G.-A.) et TELINDE (R.-W.). — The present-day status of noninvasive cervical carcinoma. (*Am. J. Obst. and Gyn.*, 1949, 57, 15.)
- GATES (O.) and WARREN (S.). — The vaginal smear in diagnosis of carcinoma of the uterus. (*A. M. J. Pathol.*, 1915, 21, 567.)
- A handbook for the diagnosis of cancer of the uterus by the use of vaginal smears. (*Harvard University Press*, 1948.)
- GAULIER (B.). — La méthode des frottis vaginaux. (*Thèse de Paris*, 1949.)
- GIANAROLI (L.). — Possibiliti e limiti del metodo degli strisci per la diagnosis generica di cancro e in particolare di cancro de l'utero. (*Riv. Ital. Gin.*, 1948, 31, 394.)
- GLATTHAAR (E.). — Leukoplakie und plattenepithelkarsinom der portio. (*Mscr. f. Geburtsh.*, 1945, 120, 33.)
- L'emploi de la culture et de la microscopie à différence de phase pour le jugement pronostiqué des lésions précancéreuses du col utérin. (*Bull. Soc. R. Belge de Gyn.*, 1949, 17, 190.)
- GOULA. — (Communication Mohr, *Presse Médicale*, 9 août 1950, 58, n° 50.)
- GRAHAM (R.-M.). — The effect of radiation on vaginal cells in cervical cancer. I description of cellular changes. (*Surg. Gyn. Obst.*, 1947, 84.)
- The effect of radiation on vaginal in cervical cancer. II the pronostic significance. (*Surg. Gyn. and Obst.*, 1947.)

- GRAHAM (R.-M.) and MEIGS (J.-V.). — The value of the vaginal smear. (*Am. J. Obst. and Gyn.*, 1949, 58, 843.)
- GRAHAM (R.-M.), STURGIS (S.-H.) et MCGRAW (J.). — A comparison of the accuracy in diagnosis of the vaginal smear and the biopsy in carcinoma of the cervix. (*Am. J. Obst. and Gyn.*, 1948, 55, 303.)
- GUIDOUX (A.). — Diagnostic précoce du cancer utérin par l'examen cytologique des sécrétions cervicales. (*Presse Médicale*, 31 mai 1947, n° 32, 358-359.)
- GURSKIS (E.-F.), BEAVER (D.-C.), NELSON. — Le critère microscopique pour le diagnostic du cancer au début. (*Surg. Gyn. Obst.*, décembre 1947, t. 85, p. 727.)
- HAMANT et KOENIG. — Des moyens sociaux de dépister le cancer utérin. (*Gyn. et Obst.*, septembre 1931, n° 3, p. 299.)
- HAMPELN (P.). — Ueber einen fall von primären lungen-pleura-carcinom. (*St Petersburg. Med. Woch.*, 1887, 4, 137.)
- HAUPTMANN (E.). — The cytologie features of carcinomas as studied by direct smears. (*Am. J. Path.*, 1948, 24, 1199.)
- HERRELL (W.-E.). — Studies on the endometrium in association with the normal menstrual cycle, with ovarian dysfunction and cancer of the uterus. (*Am. J. Obst. and Gyn.*, 1939, 37, 559.)
- HINSELMANN (H.). — Verbesserung der Inspektionsmöglichkeit von vulva. Vagina und portio. (*Münch. Med. Wschr.*, 1925, 72, 1733.)
- Zur kenntnis der präcancerösen veränderungen der portio. (*Zbl. f. Gynäk.*, 1927, 51, 901.)
- Beitrag zur Ordnung und ableitung der leukoplakien des weiblichen genitaltraktes. (*Ztschr. f. Geburtsh.*, 1932, 101, 142.)
- Die klinische und mikroskopische frühdiagnose des portiokarzinoms. (*Arch. f. Gynäk.*, 1934, 156, 239.)
- HITSCHMANN (F.) et ADLER (L.). — Der bau der uterusschleimhaut des geschlechtsreifen weibes mit besonderer berücksichtigung der menstruation. (*Monatsch. f. Geb. u. Gyn.*, 1908, 27, 1.)
- HOFBAUER (J.). — Hyperplasia endometrii pituitaria. (*Zbl. f. Gynäk.*, 1930, 54, 2569.)

- Concerning the etiology of hyperplasia of the endometrium. (*Surg. Gyn. and Obst.*, 1931, 52, 222.)
- HUNDLEY (J.-M.), DIGGS (E.-S.) et KARDASH (T.). — Adenocarcinoma of the uterus. (*Am. J. Obst. and Gyn.*, 1949, 57, 52.)
- HUNTER (W.-C.) et RICHARDSON (H.-L.). — Cytologie recognition of cancer in exfoliated material from various sources. (*Surg. Gyn. and Obst.*, 1947, 85, 275.)
- ISELL (N.-P.), JEWETT (J.-F.), ALLAN (M.-S.) et HERTIG (A.-T.). — A correlation between vaginal smear and tissus diagnosis in 1945 operated gynecologie cases. (*Am. J. Obst. and Gyn.*, 1947, 54, 576.)
- ISIDOR (P.). — A propos des frottis vaginaux pour le diagnostic du cancer utérin. (*C. R. Soc. Franç. de Gyn.*, 1949, 19, 70.)
- Communication sur frottis vaginaux. (*Presse Médicale*, 11 mars 1950, 58, n° 15.)
- Communication à Soc. franç. gyn. (*Presse Médicale*, 15 avril 1950, 58, n° 23.)
- JONES (C.-A.), NEUSTAEDTER (T.) et MACKENSIE (L.-L.). — The value of vaginal smears in the diagnosis of early malignancy. (*Am. J. Obst. and Gyn.*, 1945, 49, 159.)
- JONES (H.) et ROSS CAMERON (W.). — An appra isal of cancer detection centers. (*Journ. Am. Med. Ass.*, 20 mai 1950, p. 228.)
- KELLER (R.) et BURGER (P.). — L'adénome corporeál polypeux de la matrice. (*La Gynécologie*, 1937, 36, 5.)
- KELLER (R.) et TAVARES (J.-F.) (Strasbourg). — Epithélioma glandulaire du corps et hyperplasie glandulo-kystique. (*Gyn. et Obst.*, 1950, n° 1, p. 15.)
- KERNODLE (J.-R.), CUYLER (W.-K.) et THOMAS (W.-L.). — The diagnosis of genital malignancy by vaginal smears. (*Am. J. Obst. dan Gyn.*, 1948, 56, 1083.)
- KERNODLE (J.-R.), CUYLER (W.-M.), TAYLOR (M.-K.), JERRES (P.). — (*The North Carolina Med. J.*, july 1948, 7, n° 9, 335-341.)
- KLAFTEN (E.). — Zur kenntnis der hyperplasia der vaginalscheimhaut. (*Zbl. f. Gynäk.*, 1932, 56, 2866.)

- Ueber die hormonale steuerung der biologische vorgänge im scheidenrohr. (*Wien. Klin. Wsch.*, 1936, 49, 1560.)
- KRAUSHAAR (O.-F.), BRADBURY (J.-T.) et BROWN (W.-E.). — The vaginal smear in population screening for uterine carcinoma. (*Am. J. Obst. and Gyn.*)
- LAFFARGUE-MESSERSCHMITT et LUSCAN. — Communication à Soc. gyn. d'Alger. (*Presse Méd.*, 7 octobre 1950, 58, n° 62.)
- LICHTWITZ (A.) et FITOUSSI (M.). — Les frottis vaginaux et les autres méthodes d'exploration ovarienne. (*Sem. des Hôpitaux*, 1947, 23, 687.)
- Les frottis dans les dysfonctions ovariennes. (*Sem. des Hôpitaux*, 1947, 23, 695.)
- LICHTWITZ (A.), THIÉRY (G.) et DELAVILLE (M.). — Une nouvelle technique de coloration des frottis vaginaux. (*Presse Méd.*, 1949, 57, 370.)
- LIPSCHÜTZ (A.). — Seuils différentiels des muqueuses du tractus génital pour l'hormone folliculaire et le problème de la cancérogenèse. (*Volume Jubilaire publié en l'honneur du Prof. J. Demoor*, 1937, p. 339.)
- LOMBARD (H.-L.), MIDDLETON (M.), WARREN (S.) et GATES (P.). — The use of the vaginal smear as a screening test. (*E. Engl. J. Med.*, 1948, 239-317.)
- MACK (H.-C.). — Vaginal smear technique. (*J. Endocrin.*, 1943, 3, 169.)
- MACKENSIE (L.-L.), WETCHLER (B.-B.), DUBOIS (J.-C.) et NEUSTAEDTER (T.). — The use of the vaginal smear in a gynecologie service. (*Am. J. Obst. and Gyn.*, 1948, 55, 821.)
- MAGENDIE (J.), ZOZOL (R.) et PAUTRIZEL. — Coloration simplifiée et rapide par un colorant unique, modification du S3 de Shorr. (*C. R. Soc. Franç. Gyn.*, 1949, 19, 74.)
- McSWEENEY (D.-J.) et McKAY (D.-C.). — Uterine cancer its early detection by simple screening, methods. (*News England J. M.*, 1948, 238, 867.)
- MAUREL (M.) et DÉLÉTRA (J.) (Genève). — Le diagnostic cytologique du cancer en Amérique. (*Phraxis*, 1949, n° 19, p. 423 et *Gyn. et Obst.*, 1949, t. 1, n° 5, p. 574.)

- MEIGS (J.-V.). — The diagnosis of corcinoma of the uterus by the vaginal smear method. (*Bull. N. Engl. M. Center*, 1945, 7, 49.)
- The vaginal smear practical applications in the diagnosis of cancer of the uterus. (*J. A. M. A.*, 133, 75.)
- Statistique citée d'après J.-E. Ayre. (*Rapport Congrès Britan. de Gyn.*, Londres, 1949.)
- MEIGS (J.-V.), GRAHAM (R.-M.), FREMONT-SMITH (M.), JANTZEN (L.-T.) and NELSON (C.-B.). — The value of the vaginal smear in the diagnosis of uterine cancer. (*Surg. Gyn. and Obst.*, 1945, 81, 337.)
- MENGERT (W.-F.). — (*Am. J. O. Gyn.*, janvier 1949, 36.)
- MERZ (W.-R.). — Testosteronpropionat bei kachektischen tumorstadien der frau. (*Schweiz. Med. Wschr.*, 1948, 78, 893.)
- MEZZADRA (J.-M.) et TERZANO (G.). — Importancia de la colpocitologia. (*La Semana Med. Argent.*, 1947, 54, 832.)
- MICHEL (Mme) (de Strasbourg). — Rapport sur K utérus par frottis vaginaux. (*Presse Médicale*, 1950, 58, n° 64, 1134.)
- Deux cas de cancer du col utérin au début dont un paraît enlevé par curetage. (*Bull. Ass. Gyn. et Obst.*, 1950, t. 2, n° 4, p. 462.)
- MÔCQUOT (P.). — Rapporteur pour H.-K. Zinsen. (*Presse Médicale*, 22 mars 1950, 58, n° 18.)
- MOHR (J.-S.) (Munster). — Sur le diagnostic du cancer par la méthode des frottis de Papanicolaou. (*Deutsche Med. Woch.*, an. 74, n° 40, 18 novembre 1949, p. 1399 et *Médec.*, 9 août 1950, 58, n° 50.)
- MUSSET (R.) et NUOVO (V.). — Une observation de tumeur végétante de l'ovaire reconnue et traitée relativement précocement grâce à la méthode des frottis vaginaux. (*Bull. Ass. Gyn. et Obst.*, 1950, t. 2, n° 4.)
- NABHOLTZ (A.). — Contribution à l'étude des frottis vaginaux. (*Thèse Médic.*, Paris, 1950, 1113.)
- NETTER (A.). — Communication Soc. de gyn. et obst. Paris. (*Presse Médicale*, 29 avril 1950, 58, n° 17.)

- Discussion rapport de Strecht-Ribeiro. (*C. R. Soc. Franç. Gyn.*, 1949, 19, 78 et *Presse Médicale*, 43, 2 juillet 1949, p. 620.)
- Sur un cas de cancer utérin découvert au stade pré-clinique par le frottis vaginal. (*Bull. Ass. Gyn. et Obst.*, 1950, t. 2, n° 1, p. 35.)
- NETTER (A.), YANEVA (H.), LAMBERT (A.) et LAULANIÉ (P.). — La valeur des frottis vaginaux dans la détection du cancer utérin. (*Presse Méd.*, 1951, 59, n° 1, p. 2.)
- NEUSTAEDTER (T.) et MACKENSIE (I.-L.). — The comparative value of endometrial biopsy and vaginal smears. (*Am. J. Obst. and Gyn.*, 1944, 47, 81.)
- NEWMAN (G.-T.). — The vaginal smear as an aid in the diagnosis and treatment of gynecological conditions. (*Med. Women's J.*, 1947, 54, 20.)
- NIEBURGS (H.-E.) et PUND (E.-K.). — Specific malignant cells exfoliated from preinvasive cancer of the cervix uteri. (*Am. J. Obst. and Gyn.*, 1949, 58, 532 et *Bull. Ass. Gyn. et Obst.*, 1950, t. 2, n° 3, p. 377.)
- NOVAK (E.). — Pseudomalignant and precancerous lesions of cervix. (*J. A. M. A.*, 1937, 108, 1145.)
 - Textbook of Gynecology, 2^e edit., Williams et Wilkins, 1944.
 - What constitutes an adequate cancer detection examination of the cervix. (*Am. J. Obst. and Gyn.*, 1949, 58, 851.)
- NOVAK (E.) et MARTZLOFF (K.-H.). — Hyperplasia of the endometrium. A clinical and pathological study. (*Am. J. Obst. and Gyn.*, 1924, 8, 385.)
- NOVAK (E.) et RUTLEDGE (F.). — Atypical endometrial hyperplasia simulating adenocarcinoma. (*Am. J. Obst. and Gyn.*, 1948, 55, 47.)
- NOVAK (E.) et YUI (E.). — Relation of endometrial hyperplasia to adenocarcinoma uterus. (*Am. J. Obst. and Gyn.*, 1936, 32, 674.)
- OXHORN (H.). — Cervical cytology : key to diagnosis of early uterine cancer. (*Surg. Gyn. and Obst.*, 1948, 87, 197.)
- PAPANICOLAOU (G.-N.). — New cancer diagnosis. (*Proc. Third Race Betterment Conference*, 1928, 158.)

- (*Am. Med. Ass.*, juin 1946, 131, 372.)
 - Some improved method for staining vaginal smear. (*J. Lab. and Clin. Mex.*, 1941, 26, 1200.)
 - A new procedure for staining vaginal smears. (*Science*, 1942, 95, 438.)
 - The vaginal and endometrial as a diagnostic procedure in cancer of the uterus. (*New-York State J. Med.*, 1945, 45, 1336.)
 - A general survey of the vaginal smear and its use in research and diagnosis. (*Am. J. Obst. and Gyn.*, 1946, 51, 316.)
 - Cytologic diagnosis of uterine cancer by examination of vaginal and uterine secretions. (*J. Clin. Path.*, 1949, 19, 301.)
- PAPANICOLAOU (G.-N.) et MARCHETTI (A.-A.). — The use of endocervical and endometrial smears in the diagnosis of cancer and of other condition of the uterus. (*Amer. J. Obst. and Gyn.*, 1943, 46, 421.)
- PAPANICOLAOU (G.-N.) et TRAUT (H.-F.). — (*Amer. J. Obst. and Gyn.*, 1941, 2, 42, 195.)
- The demonstration of malignant cells in vaginal smears and its relation to the diagnosis of carcinoma of the uterus. (*New-York State Journ. Med.*, 1943, 43, 767.)
 - Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear. (*Commonwealth Fund*, New-York, 1945.)
- PAPANICOLAOU (G.-N.), TRAUT (H.-F.) and MARCHETTI (A.-A.). — The epithelia of woman's reproductive organs. (*Commonwealth Fund*, New York, 1948.)
- PARRETT (A.-S.), SMALL (C.) and WINN (L.). — Vaginal cytologic survey in gyn cancer. (*American Journal Obst. Gyn.*, 1948, 56, 360.)
- PATRICELLY (L.). — The vaginal smear, its value and signification in diagnosis of uterine carcinoma. (*North West Med.*, 1926, 45, 496.)
- PLAFFARG (R.), MESSERSCHMITT et LUSCAN (L.) (Alger). — A propos d'un épithélioma latent du corps utérin diagnostiqué par frottis vaginaux. (*Bull. Ass. Gyn. et Obst.*, 1950, t. 2, n° 4, p. 428.)

- PINEDA (R.). — Metodo practico de coloracion de frottis vaginales. Modificacion de la technica de Mack. (*Ost. y Gyn. Latino*, an. 1945.)
- PORTES (L.), VARANGOT (J.), NUOVO (V.) et VASSY (S.). — Sur le diagnostic du cancer utérin par les frottis vaginaux. (*Bull. Ass. Gyn. et Obst.*, 1950, t. 2, n° 4, p. 406.)
- PREOBRAZHENSKY (A.-P.), PETROVAEN et MOISSENKO (M.-D.). — Les frottis vaginaux chez la femme; aspects cytologiques et valeur dans le diagnostic clinique (en russe). (*Akush y Ginek*, Moscou, 1947, n° 5, 22.)
- PUND (E.-K.), NETTLESS (S.-B.), CALDWELL (J.-D.) et NIEBURGS (H.-E.). — Preinvasive and invasive carcinoma observixuteri. Pathogenesis, detection, differential diagnosis and the pathologic basis for management. (*American Journ. Obst. Gyn.*, 1948, 55, 831.)
- PUNDEL (P.). — Les hyperplasies mixtes de l'endomètre. (*Ann. d'Endocr.*, 1949.)
- Action de la testostérone administrée à doses massives sur la cytologie vaginale chez la femme. (*Sté Belge de Biologie*, 24 septembre 1949 et *C. R. Soc. Biol.*, 1949.)
- Les frottis vaginaux et cervicaux. Libr. Masson et Cie, Paris.
- QUENSEL (U.). — Zytologische untersunchungen von Ergüssen der Brust und Bauchhöchlen mit besonderer berücksjhtigung der karzinomatösen exsudate. (*Acta Med. Scand.*, 1928, 68, 458.)
- RAKOFF (A.-E.), FEG (L.-G.) et GOLDSTEIN (L.). — The biologic characteristics of the normal vagina. (*American Journ. Obst. and Gyn.*, 1944, 47, 467.)
- RAKOFF (A.-E.). — (*Radiology*, février 1948, 2, n° 50, 190.)
- RAMOS (V.-A.). — Acolpocitologia no diagnostic precoce do cancer uterino. (*An. Bras. de Gin.*, 1943, 15, 453.)
- RAMOS (P.) et FERRAND (M.). — Le traitement des neurocarcinomes par diathermo-coagulation. (*Bull. Sté Franç. de Dermat. et Syph.*, 1927, 34, 96.)
- ROBERTSON (E.-M.). — Cell smears in the diagnosis of carcinoma. (*Can. Ass. Journal*, 1948, 59, 148.)

- ROSPABE (G.). — Sur les frottis vaginaux. (*Thèse Méd.*, Paris, 1949, 433, n° 40.)
- ROUSSY (G.), HUGUENIN (R.) et NGO QU'OC QUEIN. — Les tumeurs noires de la peau. (*Press Méd.*, 1935, 43, 1808.)
- RUBENSTEIN (B.-B.) et GUTERMAN (H.-S.). — Simple technic for preparing vaginal smears. (*Amer. J. Obst. and Gyn.*, 1945, 50, 565.)
- RUST (T.). — Über die schwierigkeiten bei der früherkennung maligner tumor des weiblichen genitale. (*Gyn.*, 1946, 122, 169.)
- Le diagnostic des cancers génitaux par l'étalement vaginal d'après la méthode de G.-H. Papanicolaou. (*Schweiz. Med. W'schr.*, 23 août 1947, 77, n° 34, 903.)
- SAPPEY, FABRE et COMTE. — Néoplasme du corps utérin. Nécessité de leur recherche systématique. (*Bull. Ass. Gyn. et Obst.*, 1950, t. 2, n° 3.)
- SCHEFFEY (L.-C.), RAKOF (A.-E.) et HOFFMAN (J.). — An evaluation of the vaginal smear method for the diagnosis of uterine cancer. (*Amer. J. Obst. and Gyn.*, 1948, 55, 453.)
- SCHILLER (W.). — Zur istologischen fründiagnose des fortio karzinoms. (*Zbl. f. Gynäk.*, 1928, 52, 1562.)
- Zur klinischen frühdiagnose des fortio karzinoms. (*Zbl. f. Gynäk.*, 1928, 52, 1886.)
- SCHOCKAERT. — Discussion communication Bourg, Van Meensel et Pundel. (*Bull. Soc. Roy. Belge de Gyn.*, 1949.)
- SCHRAM (M.) et DI PALMA (F.). — Vaginal and cervical smears in uterine malignancy. (*Am. J. Surg.*, 1949, 77, 191.)
- SCHROIDER (R.). — Die pathogenese des meno -und besonders des metrorrhagien. (*Arch. f. Gynäk.*, 1919, 110, 633.)
- SCHUMAN (W.). — The possible significance of vaginal smears in the diagnosis of uterine disturbances in pregnancy. (*Am. J. Obst. and Gyn.*, 1944, 47, 808.)
- SEIBELS (R.-E.). — Carcinoma of the cervix primarily diagnosed by the steined vaganal apread. (*Am. J. Obst. e Gyn.*, 1947, 54, 343.)

- SHORR (E.). — A new technic for staining vaginal smears I. (*Science*, 1940, 91, 321.)
- A new technic for staining vaginal smears II. (*Science*, 1940, 91, 579.)
- A new technic for staining vaginal smears III. A single differential stain. (*Science*, 1941, 94, 545.)
- SJOVALL (A.). — Untersuchungen über die schleimhaut der cervix uteri. (*Acta Obst. und Gyn. Scand.*, 1938, 18, suppl. 4, 3.)
- SKAPIER (J.). — Evaluation of the cytologie test in the early diagnosis of cancer, (*Am. J. Obst. and Gyn.*, 1949, 48, 366.)
- SOSZKA (St) (Gdansk). — Les frottis vaginaux pour le diagnostic précoce des cancers de l'utérus. (*Gyn. Polska*, 1949, t. 20, n° 4, p. 753.)
- SMAVSKAYA (E.-Y.), LEVINA (D.-V.). — Méthode combinée du diagnostic cytologique du cancer génital de la femme (en russe). (*Akush. Ginek.*, 1948, 4, 26.)
- STRECHT RIBEIRA (C.). — Altérations morphologiques de la cytologie vaginale dans le cancer du col utérin. (*C. R. Soc. Franç. Gyn.*, 1949, 19, 76.)
- STRECHT RIBEIRO (C.) et DA COSTA (G.). — Citologia vaginal no cancro do utero. (*Acta Endocrin. e Gyn. Hisp. Lus.*, 1948, 1, 414.)
- STRECHT RIBEIRO (C.-A.). — Cervica citologia no diagnostico do cancro do utero. (*Acta Endocrin. e Gyn. Hisp. Lus.*, 1949, n° 3, vol. 2, p. 181.)
- TELINDE (R.-W.) and GALVIN (G.). — Minimal histologica changes in biopsies to justify diagnosis of cervical cancer. (*Am. J. Obst. and Gyn.*, 1944, 48, 774.)
- TERZANO (G.). — Cito-diagnostico del cancer uterino. (*Rev. Mex. del Circ. Gin. y Cancer*, 1948, 16, 11.)
- TETER (J.) (Lodz). — Examen cytologique des frottis vaginaux pour le diagnostic précoce des cancers de l'utérus. (*Ginecologia Polska*, 1949, t. 20, n° 1, p. 98 et *Press Méd.*, 1951, 59, n° 6, p. 112.)
- TODD (O.-E.). — Cancer of cervix : time wasted. (*J. Michigan M. Soc.*, 1941, 40, 191.)

- TOPKINS (P.). — The histologic appearance of the endocervix during the menstrual cycle. (*Am. J. Obst. and Gyn.*, 1949, 58, 654.)
- TRAUT (H.-F.), BLOCH (P.-W.) et KUDER (A.). — Cyclical changes in the human vaginal mucosa. (*Surg. Gyn. and Obst.*, 1936, 61, 145.)
- TRAUT (H.-F.). — (*Rocky Mountain Med. J.*, mai 1947.)
- ULFEDDER (E.). — (*Conn. States Med. Jour.*, juin 1948, 12, n° 6, 513.)
- ULRICH (P.). — Discussion communication C. Bécclère : Le diagnostic précoce du cancer de l'utérus par le curetage biopsique intra-cervical systématique. (*C. R. Soc. Franç. Gyn.*, 1949, 19, 178.)
- VAN BOUWDIJK, BASTIAANSE (M.-A.). — De vroegtidige herkenning van carcinoom der vrouwelijke genitalia. (*Ned. Tijdschr. v. Genesk.*, 1949, 93, 1582.)
- VARANGOT (J.). — A propos du procès-verbal de la séance du 3 juillet 1950. (*Bull. Ass. Gyn. et Obst.*, 1950, t. 2, n° 5, p. 554.)
- VAUCHER (G.). — Contribution au diagnostic du cancer utérin endocervical. (*Thèse*, Paris, 1949, n° 459.)
- VAUX (D.-M.). — Carcinomatous changes in polypus of the uterine body. (*J. Obst. and Gyn. Brit. Emp.*, 1935, 42, 845.)
- VOKAER (R.). — Etude de la fonction hormonale et du diagnostic du cancer génital de la femme par le frottis vaginal. (*Brux. Méd.*, 1949, 29, 941.)
-
- WENNER (R.) (Bâle). — Mesures à prendre pour le dépistage précoce du cancer génital de la femme. (*Gyn. et Obst.*, 1949, t. 48, n° 4, p. 358.)
- YOUNGE (P.-A.), HERTIG (A.-T.), ARMSTRONG (D.). — Etude de 135 cas de cancer *in situ* au Free-Hospital for Women. (*Amer. Journ. Obst. and Gyn.*, novembre 1949.)
- YUE (H.-S.), RILEY (G.-M.) et SVHZRENBURG (K.). — The application of a silver carbonate stain for the diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear method. (*Am. J. Obst. and Gyn.*, 1948, 56, 488.)

ZEMANSKY (A.-P. Jr). — Examination of fluids for tumor cells : analysis of 113 cases checked against subsequent examination of tissues. (*Am. J. Med. Sc.*, 1928, 175, 489.)

ZINSEN (H.-K.). — Diagnostic cytologique du cancer avec le procédé à contraste de phase. (*Zentral. für Gynäk.*, an 71, fasc. 10, 1949, 945, 3.)

ZUCKERMAN (S.) and MORSE (A.-H.). — The experimental production of excessive endometrial hyperplasia. (*Surg. Gyn. and Obst.*, 1935, 61, 15.)

IMPRIMERIE
R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
P A R I S (XIV^e)
